

2022/25/1

Спешна медицина

Национално списание по спешна медицина,
орган на Българското дружество по спешна медицина

Основано през 1993 г.

Главни редактори: Г. Златарски (1993-2002), М. Миланов (2003-2008),
Д. Раденовски (2009-2012)



Българско дружество
по спешна медицина



УМБАЛСМ "Н. И. Пирогов"

Главни редактори

Иван Поромански
Стоян Миланов

Зам. главни редактори

Николай Габровски
Христо Шивачев

Секретар

Диана Рангелова

Редакционна колегия

Диян Енчев
Николай Велинов
Михаил Рашков
Петър Атанасов
Теодор Атанасов
Мая Аргирова
Мария Миланова
Магдалена Лесева
Маргарита Гешева
Венцислав Мутафчийски
Фани Мартинова
Пенка Переновска
Крум Кацаров
Георги Георгиев
Атанас Темелков
Николай Владов
Борис Младенов
Антония Янакиева

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ

Приемат се за публикуване: оригинални статии, обзори, клинични случаи, реферати, рецензии, кратки научни съобщения (писма до редактора и др.). Първите три жанра са обект на **рецензиране** (със стандартизирани формуляри), а останалите подлежат на експертна преценка от страна на редколегиата.

Кореспондиращият автор посочва свои данни за контакт (електронен адрес, по желание – пощенски адрес и телефон) и **декларира, че материалът не е публикуван досега**, освен като резюме на съобщение, изнесено на научна проява, и не е предложен за публикация другаде. Авторите носят отговорност за съдържанието на публикациите. Представените материали и описанията в тях изследвания следва да съответстват на утвърдените **етични стандарти** относно провеждането на клинични и/или експериментални проучвания с хора (декларация от Хелзинки) и опитни животни. Не трябва да се споменават пациенти с техните имена, инициали или да се предоставя снимков материал, на който те могат да бъдат разпознати. Съблюдава се стриктното спазване на авторското право – текстове с над 10% дословно повторение на чужда публикация се връщат за преработка.

Обем (приблизителен) на предлаганите публикации:

Вид публикация	Брой думи в основния текст	Брой думи в резюмето	Брой референции
Оригинална статия	2500-5000	200-300	30
Обзор	3000-6000	100-200	50
Клиничен случай	1000-3000	100-200	20
Кратко научно съобщение, реферат, рецензия	500-1000	–	10

Приемат се файлове на програма **MS Word**. Няма специфични изисквания за размер и вид на шрифта, разстояние между редовете, полета и друго оформление.

Всяка статия започва със заглавие (без съкращения), имена на авторите (без посочване на академични и други титли), тяхната месторабота, обозначена с цифров индекс, резюме в посочения обем, ключови думи. На **английски език** се превеждат заглавието, резюмето, ключовите думи, местоработата, а имената на авторите се транскрибират.

В **резюмето** на всяка оригинална статия се посочват: цел и обект на изследването, основни данни за методиката, резултати и изводи. Резюмеът към другите видове статии включват кратка информация без обособена структура. **Ключовите думи** за всеки вид публикация са между 3 и 8 на брой, като могат да бъдат единични думи или кратки словосъчетания, общоприети в конкретната област на познание.

Оригиналните научни статии имат задължително обособени раздели: „Въведение“, което включва цел на изследването, „Материал и методи“, „Резултати“, „Обсъждане“ и „Изводи/Заключение“. Могат да бъдат добавени „Благодарности“ (към лица или институции, които са допринесли интелектуално или са оказали техническа, материална или финансова помощ и др.). **Обзорите** обикновено включват „Въведение“, тематични подраздели и „Заключение/изводи“. **Клиничните случаи** съдържат „Въведение“, „Описание на клиничния случай“, „Обсъждане“ и „Изводи“. **Кратките научни жанрове** следват приблизително структурата на оригиналната статия. **Писмата до редактора** обсъждат критично научен проблем, нерешен към момента, или дискутират друга публикация.

Цитиранията на **библиографските източници** в текста се обозначават с цифри в квадратни скоби по реда на появата им. **Библиографията** се подрежда по реда на поява на източниците в текста. Изписването на всеки източник е на нов ред с арабска номерация. Данните се оформят по следния начин (Ванкувър стил):

– *Статии*: Автор(и). Заглавие на статията. Заглавие на списанието (съкратено по Index Medicus), година, том (volumen), номер на книгата (брой) в скоби, страници (от-до). *Пример: Yakub YN, Freedman RB, Pabico RC. Renal transplantation in systemic lupus erythematosus. Nephron, 2019, 27(1):197-201.*

– *Публикации* от сборник: Автор(и). Заглавие. В: (за латиница In:) Заглавие на сборника. Поредност на изданието, редактори. Местоиздаване (град), издателство, година на издаването, страници (от-до). *Пример: Wilkinson AH. Evaluation of the transplant recipient. In: Handbook of Kidney Transplantation. 6th ed. G. M. Danovitch (Ed.). Boston, Little, Brown and Co., 2019, 109-122.*

– *Книги*: Автор(и). Заглавие. Местоиздаване (град), издателство, година на издаването, страници (от-до). *Пример: Шейтанов Й. Системни васкулити. С., Мед. и физк., 2019, 8-11.*

– При цитиране на *електронни публикации*, ползвани от интернет, към авторите и заглавието се добавя и линк към публикацията заедно с датата, на която тя е била достъпна.

Ако авторите са до трима, се изписват фамилията, последвани от инициалите им (без точки). Когато авторите са повече от трима, след името на третия се пише "и др." (за латиница – "et al."). *Настойчиво се препоръчва цитирането (познаването) и на български източници.*

Илюстративният материал (таблицы, фигури, снимки) се поставя на съответните места в текста със заглавия и легенди на български език. Заглавията на фигурите не трябва да са включени в изображението. Необходимо е снимките да бъдат с добро качество (поне 300 dpi) и подходящ формат (.jpg, .tif, .png). Таблиците трябва да бъдат предоставени във формат, който може да се редактира, а не като изображения.

Използваните в текста специфични **съкращения** се въвеждат в скоби при първата поява на цялото наименование.

Мерните единици следва да са по системата SI.

Материалите се изпращат на e-mail на организационния секретар – ndsk@pirogov.bg

СЪДЪРЖАНИЕ

COVID-19	
Триаж на пациенти в спешно отделение в условията на COVID-19.....	5
<i>П. Кръстева</i>	
ХИРУРГИЧНИ СПЕЦИАЛНОСТИ	
Мултимодален подход при лечението на езофагеалния карцином	13
<i>Т. Джендов</i>	
Минимално инвазивен подход на лечение на пациенти с цепнатина на устната и/или небцето.....	20
<i>В. Великова, Д. Филчев</i>	
ТЕРАПЕВТИЧНИ СПЕЦИАЛНОСТИ	
Мултисистемен възпалителен синдром при дете след реинфекция със SARS-CoV-2 – опитът на Отделение по педиатрия на УМБАЛСМ "Н. И. Пирогов"	25
<i>Ю. Димитрова, Т. Александрова, И. Цочева</i>	
Еритема мултиформе като израз на микоплазмена инфекция в детска възраст	33
<i>К. Атанасов, Ю. Димитрова, И. Цочева</i>	
Болест на Алцхаймер – етиология и лечение	37
<i>Ст. Иванова, П. Атанасов, Д. Обрешкова, М. Чанева</i>	
Синдром на Schwarz-Bartter и дребноклетъчен белодробен карцином – диагноза и терапевтично поведение	43
<i>Б. Робев</i>	
Баланс на медта – нови симетрии	48
<i>И. Иванова, Б. Атанасова</i>	
СЪОБЩЕНИЕ	60

CONTENTS

COVID-19	
Triage of patients in Emergency Department under the conditions of COVID-19	5
<i>P. Krasteva</i>	
SURGICAL PROFILE	
Multimodal treatment of esophageal cancer	13
<i>T. Dzhendov</i>	
Minimally invasive approach in treatment of patients with cleft lip and/or palate	20
<i>V. Velikova, D. Filchev</i>	
THERAPEUTIC PROFILE	
Multisystemic inflammatory syndrome following SARS-CoV-2 reinfection in a 4-year-old child – clinical experience of Pediatric Department in UMHATEM "N. I. Pirogov"	25
<i>Y. Dimirova, T. Alexandrova, I. Tzotcheva</i>	
Erythema multiforme as an expression of Mycoplasma infection in childhood	33
<i>K. Atanasov, Y. Dimitrova, I. Tzotcheva</i>	
Alzheimer's disease – etiology and treatment.....	37
<i>St. Ivanova, P. Atanasov, D. Obreshkova, M. Chaneva</i>	
Schwartz-Bartter syndrome and small cell lung cancer: diagnosis and therapeutic behavior.....	43
<i>B. Robev</i>	
Copper balance – new symmetry	48
<i>I. Ivanova, B. Atanasova</i>	
ANNOUNCEMENT	60

СПЕШНА МЕДИЦИНА 1/2022

ISSN 0861-9964

Езикова редакция *И. Митева*
Корекция *В. Цъклева*
Редакция на английски *В. Колев*
Форматиране *О. Маркова*

Печатни коли 7.5

Централна медицинска библиотека
1431 София, ул. "Св. Г. Софийски" № 1
тел. 02 952 31 71, 02 952 23 93

e-mail: library@cml.mu-sofia.bg

<http://cml.mu-sofia.bg/>

Печат: Таурус Адвертайзинг

ТРИАЖ НА ПАЦИЕНТИ В СПЕШНО ОТДЕЛЕНИЕ В УСЛОВИЯТА НА COVID-19

П. Кръстева

Спешно отделение, Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ "Токуда" – София

TRIAGE OF PATIENTS IN EMERGENCY DEPARTMENT UNDER THE CONDITIONS OF COVID-19

P. Krasteva

Emergency Department Acibadem City Clinic UMHAT Tokuda – Sofia

Резюме

Триажът на пациенти в Спешно отделение е от решаващо значение за навременна диагностика, лечение и среща с необходимия специалист при невъзможност за едновременно обслужване на всички пациенти, както и за повишаване на удовлетвореността и спокойствието у пациентите, чакащи за преглед. Пандемията COVID-19 постави предизвикателството пред Спешно отделение с ограничен кадрови ресурс и материална база да поеме непрекъснато нарастващия поток от заразени пациенти и същевременно да не допусне разпространението на инфекцията и да осигури безопасни условия за персонала и другите пациенти. Статията описва нашия опит за създаване на ефективна триажна система.

Ключови думи: триаж, спешно отделение, COVID-19

Abstract

Triage of patients in the Emergency Department is crucial for timely diagnosis, treatment and meeting with the necessary specialist in case of impossibility to simultaneously serve all patients, as well as to increase satisfaction and peace of mind of patients waiting for examination. The COVID-19 pandemic challenged the Emergency Department with limited human and material resources to take on the continuously increasing flow of infected patients and the same time to prevent the spread of infection and ensuring safe conditions for staff and other patients. The article describes our experience in creating an effective triage system.

Key words: Triage, Emergency Department, COVID-19

Увод

Спешните отделения са решаващото свързващо звено между службите за спешна помощ и болниците, както и между пациентите, избрали спешно отделение за първична медицинска помощ, и болниците. Обемът на приема на пациенти в спешно отделение не може да се планира точно, а това води понякога до „претоварване“, надхвърляне възможностите на наличния кадрови ресурс и излагане на риск безопасността на пациентите [1]. Това наложи спешните отделения по света да изберат и използват различни триажни системи –

с петстепенни или с тристепенни нива на оценка на спешността. Най-разпространени, модифицирани и прилагани са Австралийската триажна скала (ATS), Канадската скала за триаж и острота (CTAS), Манчестърската триажна система (MTS), индексът за спешна тежест (ESI) и др.

Триаж произлиза от френската дума „trier“, която се използва за описание на процесите на сортиране и организация.

Историята на медицинския триаж започва още през 18-и век, когато военните полеви хирурзи са преглеждали ранените войници и са решавали

дали могат да им помогнат. Френският военен хирург барон Доминик Жан Лари, главен хирург в императорската гвардия на Наполеон Бонапарт, разработва система, базирана на необходимостта от бързо оценяване и категоризиране на ранените войници по време на битка. Системата за триаж е въведена за първи път в болниците през 1964 г., когато Weinerman et al. публикуват систематична интерпретация на цивилните отделения за спешна помощ, използвайки триаж [2, 3, 4].

В спешното отделение „триаж“ се отнася до методите, използвани за оценка на тежестта на заболяване или нараняване на пациентите в рамките на кратко време след пристигането им, определяне на приоритети и прехвърляне на всеки пациент на подходящото място за лечение, като същевременно се оптимизира използването на ресурсите и времето [5].

Триажът е процес на диференциране (разпределение) на пациентите на групи според клиничното им състояние по предварително зададени критерии за изпълнение на навременна диагностика, лечение и среща с необходимия специалист при невъзможност за едновременно обслужване на всички пациенти [6]. Системата за триаж е съществена функция в подкрепа на предоставянето на навременни медицински грижи в спешно отделение на голям брой хора в различни състояния в едно и също време с ограничен кадрови ресурс.

В България липсва разписан протокол и унифициран формуляр за триаж на пациенти в спешно отделение.

Целта на публикацията е създаване на алгоритъм за поведение при триаж на пациенти в спешно отделение.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В съответствие с българското законодателство и медицинския стандарт „Спешна медицина“, утвърден с Наредба № 12 от 2015 г. (ДВ, бр. 4 от 2016 г.), отменена с НАРЕДБА № 3 ОТ 6 ОКТОМВРИ 2017 Г. ЗА УТВЪРЖДАВАНЕ НА МЕДИЦИНСКИ СТАНДАРТ „СПЕШНА МЕДИЦИНА“, издадена от

министъра на здравеопазването и обн. ДВ. бр. 86 от 27 октомври 2017 г. [7], Спешно отделение на АСК УМБАЛ Токуда има разработени и прилагани се от 2014 г. политики за триаж и първоначална лекарска и сестринска оценка на спешни пациенти. Изготвили сме и формуляр за триаж, формуляр за оценка и проследяване на пациент с престой до 60 минути в Спешно отделение, както и формуляр за сестринска оценка и проследяване на пациент в Спешно отделение след 60 минути.

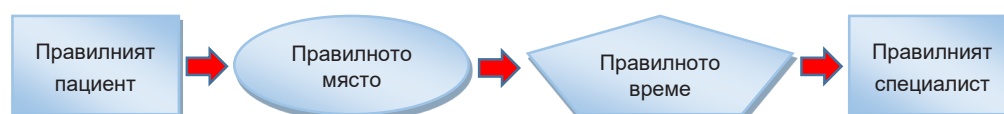
РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

От обявяването на пандемия на 11.03.2020 г. до 31.12.2021 г. в Спешно отделение (СО) на АСК УМБАЛ Токуда са обслужени 43 563 пациенти, от които 6891 с лабораторно потвърден COVID-19. Общо хоспитализираните пациенти за периода са 12 681, а от тях 3437 са лекувани в ковид отделения и ковид реанимация. Екипите, разделени в двете зони на Спешно отделение, са съставени от по 1 лекар и 2 медицински сестри и 1 санитар. В най-натоварените дни лекарите бяха по двама. За триажирането на пациентите помагаша и студенти по медицина 6 курс, привлечени като доброволци.

Основните принципи, на които се подчинява триажът, са правилният пациент, насочен към правилното място, обслужен за правилното време и достигнал до правилния специалист.

Целта на триажа е:

- Правилна идентификация на пациентите в зависимост от клиничното им състояние, а в условията на COVID-19 – и разделяне на пациентите на суспектни и несуспектни за носители на инфекцията;
- Навременен и ефективен лечение. Осигуряване на най-добри условия за оцеляване на пациенти в критично състояние;
- Ръководене на пациентопотока към правилното отделение/клиника или друго лечебно заведение;
- Продължаваща оценка и преоценка на пациентите;



Фиг. 1. Основни принципи на триаж

- Информираност на пациентите и техните придружители;

- Спокойствие по отношение сигурността на пациентите и придружителите им.

За ефективност на триажната система са необходими:

- Единна входна точка за всички пациенти (амбулаторни, хоспитализиращи се, тези, които остават за наблюдение), така че всички пациенти да са подложени на един и същ процес на оценка (триаж);

- Околна среда, която е подходяща за извършване на кратка оценка. Необходим е лесен достъп на пациентите, осигуряване на сигурност за пациентите и персонала, наличие на оборудване за първа помощ и осигуряване хигиена на ръцете;

- Организирана система, която позволява лесна комуникация относно пациентската информация – от точката на триаж до оценката в Спешно отделение и лечението;

- Получаване на навременна информация в Спешно отделение при пациенти, транспортирани с линейки.

Триажът се осъществява от обучена медицинска сестра и/или лекар преди регистрацията на пациентите.

Категоризирането на пациентите в Спешно отделение зависи от клиничното състояние на пациента и се използва, за да се „определи скоростта на интервенцията, която е необходима, за да се постигне оптимален изход“. Критериите са субективни анамнестични данни и обективни клинични показатели. Според българския стандарт по спешна медицина разпределяме пациентите в три триажни категории [7]:

Първа триажна категория (Код Червено) се дефинира като критичен спешен пациент, когато са налични животозастрашаващи признаци и симптоми, с висока вероятност от летален изход, ако не се предприемат незабавни интервенции за предотвратяване на нестабилност в дихателните функции, циркулацията и/или неврологичните функции. Тази категория пациенти се оценяват от медицинска сестра и лекар незабавно и се настаняват директно в зала с възможност за кардиопулмонална ресусцитация.

В тази категория ние сме поставили следните клинични състояния и симптоми:

- Пациент, пристигнал с ЦСМП или друга линейка
- Кардиопулмонален арест

- Шок от всякакво естество
- Промяна в съзнанието/кома по Глазгоу

Лиеж скалата (GCS 3-8)

- Дихателна недостатъчност, $SpO_2 < 90$
- Гърчова симптоматика/епилептичен статус
- Голям неврологичен дефицит
- Политравма
- Открити фрактури
- Травми с външно кървене
- Кървене (гастроинтестинален тракт, гинекологично, друго)

- Тежка алергична реакция
- Нетравматична болка, нестабилни показатели

- Много силно главоболие с оценка на болката 8-10/10

- Синкоп/колапс
- Интоксикация
- Контракции/започващо раждане.

Пристигналите пациенти с линейка се третират като код Червено до установяване на действителното им обективно състояние и с цел неоснователно задържане на екипите на ЦСМП. Като първа категория с висок приоритет се обслужват и всички бременни жени, потърсили медицинска помощ в Спешно отделение.

Втора триажна категория (Код Жълто) се дефинира като нестабилен/потенциално нестабилен спешен пациент, когато са налични признаци и симптоми, вследствие на заболяване или травма, можещи да прогресират и да доведат до тежки, необратими последици за жизненоважни функции при ненавременно стартиране на диагностично-лечебния процес. Тази категория пациенти се оценява от медицинска сестра до 5 мин и от лекар до 30 мин. Настаняват се в зала за преглед или чакалня, като през 10 мин се прави преоценка на състоянието до стартиране на диагностично-лечебния процес.

В тази триажна категория сме поставили:

- Неголяма травма
- Силно главоболие, в съзнание
- Болка в корема, стабилни витални показатели
- Гръдна болка, стабилни витални показатели
- Болка, неуточнена локализация
- Тежки признаци на инфекция (кожни, токсични при пациенти на химиотерапия, имunosупресирани)
- Насилие

- Средна и малка алергична реакция
- Психологическа агитация
- Суицидни мисли
- Световъртеж.

Трета триажна категория (Код Зелено) се дефинира като стабилен спешен пациент с минимална спешност, с налични признаци и симптоми вследствие на заболяване или увреждане с нисък риск от прогресиране и настъпване на животозастрашаващи усложнения. Тази категория пациенти се оценява от медицинска сестра до 10 мин и от лекар до 120 мин и се настаняват в чакалнята. При тях също се прави преоценка на състоянието през 10 мин.

В тази триажна категория сме поставили:

- Температура
- Повръщане без дехидратация
- Диария без дехидратация
- Малки травми
- Хронична болка
- Признаци на инфекция на горни дихателни пътища

пътища

- Контролни прегледи
- Манипулации.

Основни компоненти на триажа са:

- Поглед върху пациента
- Тriage анамнеза
- Оглед и обективни клинични показатели
- Поставяне на триажна категория
- Преоценка.

Първата преценка на състоянието на пациентите винаги започва по външния им вид и общото състояние, в момента на влизането им в Спешно отделение, дори и в момент на категоризиране на друг пациент. Изключително важни са критичните симптоми „от пръв поглед“, конкретно наличието на:

- Цианоза;
- Стидор;
- Тахипнея;
- Невъзможност за говорене;
- Бледа кожа;
- Увредена походка;
- Обърканост;
- Ажитираност.

Тriage анамнеза се събира от пациента и/или неговите близки, както и от налична медицинска документация, като се отбелязва във формуляра за триаж.

С триажния оглед освен общото състояние на пациента се документират температура и пул-

соксиметрия. Много често се откриват състояния, незабелязани от пациента и неговите близки, и/или състояния, различни от основното оплакване, налагащи предприемането на по-бързи диагностични и терапевтични мерки. Проследявани обективни показатели при триаж са:

1. Ниво на съзнание:

– Код Червено – безсъзнание, кома, оценка по скалата на Глазгоу Лиеж (GCS) 3-8 т.;

– Код Жълто – стеснено съзнание, сомнолентност, GCS 9-13 т.;

– Код Зелено – нормално съзнание, GCS > 13 т.

2. Дишане:

– Код Червено – липсващо дишане, апнея, изразено участие на допълнителна дихателна мускулатура, синкава оцветка на устни, език, пръсти, не може да говори или изговаря отделни думи, обърканост, възбуда, кислородна сатурация, измерена с пулсоксиметър $SpO_2 < 90$;

– Код Жълто – средно изразен респираторен дистрес, умерено участие на допълнителна дихателна мускулатура, бледост на кожата и видимите лигавици, изговаря фрази, $SpO_2 < 92$;

– Код Зелено – без нарушения, без участие на допълнителна дихателна мускулатура, $SpO_2 > 92$.

3. Хемодинамика:

– Код Червено – липсва циркулация, не се палпира пулс на а. радиалис, бледа, студена, влажна или мраморирана кожа, брадикардия, капилярна рефил > 4 sec;

– Код Жълто – слаб пулс на а. радиалис, тахикардия, бледа, студена или влажна кожа, капилярна рефил 2-4 sec;

– Код Зелено – добре палпиращ се пулс на а. радиалис, розова, топла, суха кожа, капилярна рефил < 2 sec.

4. Наличие на кръвене:

– Код Червено – неконтролируемо, животозастрашаващо кръвене – интракраниално, шия, гърди, корем, таз, открити фрактури, бременност;

– Код Жълто – умерено кръвене, дълбоки разкъсвания;

– Код Зелено – незначително кръвене, епистаксис, менорагия и др.

5. Температура:

– Код Жълто – фебрилитет при имунокомпроментирани пациенти, септични състояния, умерено увредено общо състояние;

– Код Зелено – фебрилитет, добро общо състояние.

Финализирането на триажната категоризация се последва от настаняване на пациента директно в зала за преглед с възможност за извършване на кардиопулмонална ресусцитация (КПР) и/или разяснения към пациента за първоначално оцененото му състояние и за приблизителното време за изчакване до реализиране на същинския преглед.

Недостатъчност в организацията на нашия триажен процес е липсата на конфиденциална зона за извършването му. Осъществяваме го в прилежащия коридор и в много случай срещаме неодобрението на пациентите, че ги "разпитваме в коридора".

Неизменна част от триажния процес е преоценката на изчакващите за преглед в Спешно отделение пациенти. Тя се осъществява през 10 мин, като се следят белези за влошаване на първоначално оцененото състояние и тези промени се отбелязват в наличния формуляр. Огледът и проследяването на пациентите е непрекъснат и динамичен процес [8]. Последният постъпил в Спешно отделение, може да се окаже в критично състояние, налагащо да получи първи необходимата медицинска помощ.

COVID-19 постави предизвикателството пред Спешно отделение къде и как да се осъществява диференцирането на пациентите, така че да се постигне най-висока ефективност и да се създаде безопасна среда за медицинския персонал и пациентите, потърсили медицинска помощ в СО. Направи се бърза реорганизация на СО – структурна, логистична, персонал.

След обявения локдаун през март 2020 г. първоначално стартирахме изнесен триаж във фургон, разположен пред входа на СО. Това място на триажната зона се оказа неефективно и неприложимо в условията на възникнала спешна ситуация. Отчетени бяха редица недостатъци:

- Невъзможен достъп до триажната зона на трудноподвижни пациенти в инвалидни колички;
- Невъзможен достъп до триажната зала на пациенти, транспортирани с екип на ЦСМП и при невъзможност да бъдат прехвърлени от носилка на линейката върху носилка на СО;
- Липса на комфортна зона за изчакване на пациентите на самоход. Пациентите трябваше да чакат прави, пред вратата на фургона, изложени на лоши метеорологични условия;
- Отдалеченост на триажната зона от залата за ресусцитация при необходимост;

- Отдалеченост на триажната зона от регистратура;
- Недостатъчно пространство във фургона за обслужване на пациентите;
- Отдалеченост от зоната за образни изследвания.

След задълбочен анализ на негативите от изнесената триажна зона бе взето решение триажът на пациенти, потърсили медицинска помощ в СО, независимо от начина им на пристигане, да се осъществява в прилежащия към СО коридор, пред регистратура на СО във временно отделена триажна зона. Изнесенният фургон пред СО остана на разположение на клинична лаборатория за пробонабиране на назофарингеални секрети.

Спешно отделение беше структурно разделено с отделни входове и отделни регистратури на COVID зона и „свободна“ от COVID зона, като правилата за триаж се прилагат и в двете зони.

Обучена медицинска сестра и/или лекар посреща новопристигналите пациенти и осъществява триажа и категоризирането им. Пациенти, категоризирани като първа категория, веднага влизат в залата на Спешно отделение, независимо от инфекциозния им статус, и им се оказва незабавна медицинска помощ. След това пациентите се регистрират в БИС. Данните за регистрация на пациентите се събират от пациента и/или близки/придружители навсякъде на територията на Спешно отделение, паралелно с неговото обслужване.

В началото на пандемията с цел разпознаване и сегрегация на пациентите с COVID-19, ръководене на пациентопотока и насочване към съответната зона за медицинско обслужване, първоначално се фокусирахме върху остро респираторно заболяване и/или неясни, нетипични симптоми и история за пътуване или контакт [9, 10, 11].

Създадохме въпросник с епидемиологични и клинични въпроси. Епидемиологичната анамнеза при суспекция за COVID-19 включваше:

- Пътуване или престой в страни с известна епидемия 14 дни преди началото на заболяването;
- Контакт с лица с потвърден COVID-19 14 дни преди началото на заболяването;
- Пациентът е член на медицински екип, работещ със заразени с коронавирус пациенти и/или пациенти с респираторна инфекция с неясен причинител;
- Контакт с лице с остра респираторна инфекция 14 дни преди заболяването.

Клиничните въпроси за suspectен за COVID-19 пациент включват наличието на:

- Повишена температура и втрисане;
- Болки в гърлото, хрема, кашлица;
- Задух;
- Обща отпадналост;
- Гадене, повръщане, диария.

Събраните анамнестични данни от пациента се допълват от обективни клинични показатели на входа на триажната зона:

- съзнание, дишане, задължително измерване на кислородна сатурация/пулс с пулсоксиметър, хемодинамика;
- задължително измерване на телесна температура с безконтактен или контактен термометър;
- бърз антигенен тест за COVID-19 от назофарингеален тампон.

С повсеместното разпространение на коронавирусната инфекция, епидемиологичните въпроси от първоначалния въпросник отпаднаха и останаха само въпросите за клиничните оплаквания и обективните показатели. Стана очевидно, че пациентите с COVID-19 могат да бъдат относително асимптомни в ранните етапи на заболяването или да имат разнообразни симптоми. В белгийско проучване на протокола за скрининг атипичните симптоми, включително объркване, повтарящи се падания и променено общо състояние при пациенти > 75-годишна възраст, се считат допълнително за признаци на възможна инфекция с COVID-19 [12].

Като задължителни обективни лабораторни показатели за триаж на пациентите в Спешно отделение се наложиха специфичните верифициращи

COVID-19 тестове: полимеразна верижна реакция с обратна транскрипция (RT-PCR) на проби от назофарингеален тампон на пациенти със съмнение за COVID-19 и бързи антигенни тестове, също от назофарингеален тампон. В началото на пандемията разполагахме само с RT-PCR тестове и бяха необходими около 24 часа, преди да бъдат достъпни резултатите от тях. Капацитетът за PCR тестване беше нисък по време на първата вълна и тестовете бяха използвани главно за хоспитализирани пациенти с тежки симптоми, suspectни за COVID-19. Това доведе до смесване на потоците пациенти, особено при асимптомните от тях, потърсили медицинска помощ по повод на друго остро и/или обострено хронично заболяване.

Процесът на скрининг на пациентите в Спешно отделение се подобри със скъсяване на периода за валидиране на PCR тестовете и въвеждане в практиката на бързите антигенни тестове. Понастоящем бързите антигенни тестове станаха задължителен скрининг при пациенти с фебрилитет, оплаквания от ГДП, стомашно-чревни оплаквания и/или с нетипични симптоми.

В коридора на Спешно отделение обособихме междинна зона с временни преграждения за вземане на назофарингеален секрет, с възможност пациентите да изчакат резултата при нетипични оплаквания.

Триажът на пациенти в Спешно отделение в условията на COVID-19 е представен схематично на фиг. 2.

Вземането на решения по време на триаж в ковид зоната е сложен по своята същност и динамичен процес. Решенията се вземат в рамките



Фиг. 2. Триаж на пациенти в Спешно отделение в условията на COVID-19 пандемия

на ограничено време, с ограничена информация за пациентите, без яснота за степента на увреждания и придружаващите усложнения от коронавирусната инфекция. Тriaжът не е статична еднократна оценка на пациента. Обективните клинични показатели са динамична величина и могат да се променят, докато пациентът изчаква за преглед [8]. Затова е необходима и непрекъснатата преоценка на клиничния статус при изчакващите за преглед или хоспитализация в ковид структурите на болницата.

Въз основа само на тriaжа не може да се взема окончателно решение от какви медицински нужди има пациент, заразен с вируса на SARS-Cov-2. Състоянието на пациентите с COVID-19 не може да се прецени само с физикален преглед.

Клиничното заключение се формира с помощта на лабораторни показатели и образни изследвания – рентген на бял дроб или КТ на бял дроб, изискващи технологично време, както и след консултация със специалист пулмолог. Ако болницата е в състояние да предостави необходимите медицински грижи в изискуемия срок, пациентът се приема в Спешно отделение, като след това може да бъде приет в Ковид реанимация или Ковид отделение с възможност за кислородотерапия, може да бъде оставен за наблюдение в Спешно отделение до изясняване на последващите действия и изчакване за хоспитализация максимално до 24 часа или насочен за домашно-амбулаторно лечение с изписана терапия или назначен при необходимост контролен преглед.

COVID-19 в определени моменти постави болница "Токуда" пред невъзможност да хоспитализира всички болели пациенти, нуждаещи се от болнично лечение. В състояние на невъзможна хоспитализация, още при тriaжа пациентите с клинични данни и обективни показатели за болнично лечение се пренасочват към друго лечебно заведение. Ако пациентът е в критично състояние, хемодинамично нестабилен и с прояви на дихателна недостатъчност с кислородна сатурация $SaO_2 < 90$, то той първо се стабилизира според капацитета на Спешно отделение в АСК УМБАЛ "Токуда" и тогава се пренасочва към друго лечебно заведение със съдействието на ЦСМП.

В заключение тriaжът в Спешно отделение е задължителен и основен елемент от диагностично-терапевтичния алгоритъм. Оптимално извършеният тriaж позволява всеки пациент да

получи навременна, адекватна на състоянието му и достатъчна медицинска помощ. Спомага за намаляване на безпокойството и напрежението у изчакващите за преглед пациенти и техните придружители. Последователността на процеса на тriaжиране на пациентите, представена на фиг. 3, е необходимо да се изпълнява.



Фиг. 3. Последователност на процеса на тriaж в Спешно отделение

В условията на COVID-19 е необходимо ефективно разделяне на пациентопотока на входа на болницата в Спешно отделение, така че едновременно да бъдат обслужени безопасно както пациентите с други социалнозначими заболявания, така и пациентите с инфекциозното заболяване.

Откриването на пациенти с риск от усложнено протичане на COVID-19 при постъпването им в Спешно отделение е от ключово значение за предоставяне на подходящи грижи и за оптимизиране на използването на ограничените ресурси на Спешно отделение [13].

Непрекъснато обучение и усвършенстване на уменията за извършване на триаж от медицинските специалисти, съобразно възможностите и наличните ресурси, води до намаляване на времето за изчакване, намаляване на възможните пропуски и до повишаване удовлетвореността на пациентите.

Библиография

1. Schellein O, Ludwig-Pistor F, Bremerich DH. Manchester triage system: Process optimization in the interdisciplinary emergency department. *Anaesthesist*, 2008;58:163-170.
2. Robertson-Steel I. Evolution of triage systems. *Emerg Med J*. 2006 Feb;23(2):154-5.
3. Crumplin MK. The Myles Gibson military lecture: surgery in the Napoleonic Wars. *J R Coll Surg Edinb*, 2002 Jun;47(3):566-78.
4. Iserson KV, Moskop JC. Triage in medicine, part I: Concept, history, and types. *Ann Emerg Med*, 2007 Mar;49(3):275-81.
5. Fernandes CM, Tanabe P, Gilboy N et al. Five-level triage: a report from the ACEP/ENA Five-level Triage Task Force. *J Emerg Nurs*, 2005;31:39-50.
6. Rutschmann OT, Siber RS, Hugli OW. Empfehlung der Schweizerischen Gesellschaft für Notfall- und Rettungsmedizin (SGNOR) zur Triage in Schweizer Notfallstationen. *Schweiz Ärztezeitung*, 2009;90:1-2.
7. НАРЕДБА № 3 от 6.10.2017 г. за утвърждаване на медицински стандарт „Спешна медицина“ Издадена от министъра на здравеопазването, обн., ДВ, бр. 86 от 27.10.2017 г.,134-4.
8. Krafft T, Garcia Castrillo-Riesgo L, Edwards S et al. European Emergency Data Project (EED Project): EMS data-based health surveillance system. *Eur J Public Health*, 2003 Sep;13(3 Suppl):85-90.
9. Haldane V, De Foo C, Abdalla SM et al. Health systems resilience in managing the COVID-19 pandemic: Lessons from 28 countries. *Nat Med*, 2021, 27, 964-980.
10. Center for Disease Control and Prevention. Symptoms of Coronavirus. Available online: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html> (accessed on 26 August 2021).
11. National Institute for Public Health and the Environment. COVID-19 Guideline. Available online: <https://ici.rivm.nl/richtlijnen/covid-19> (accessed on 26 August 2021).
12. Gilbert A, Piazza J, Szeceł J et al. Gestion des admission aux urgences durant la pandémie de COVID-19 au sein du CHU de Liège: Apport d'un centre de tri avancé. *Rev Méd Liège*, 2020, 75, S11-S17.
13. Phua J et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med*, 8, 506-517 (2020).

✉ *Адрес за кореспонденция:*
Д-р Първолета Кръстева
e-mail: etika_k@abv.bg

ХИРУРГИЧНИ СПЕЦИАЛНОСТИ

МУЛТИМОДАЛЕН ПОДХОД ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО НА ЕЗОФАГЕАЛНИЯ КАРЦИНОМ

Т. Джендов

УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ – София
Клиника по хирургия, Университетска болница – Линшьопинг, Швеция

MULTIMODAL TREATMENT OF ESOPHAGEAL CANCER

T. Dzhendov

UMHATEM “N.I. Pirogov”
Department of Surgery, University Hospital, Linkoping, Sweden

Резюме

Карциномът на хранопровода е един от най-агресивните висцерални тумори с нарастваща честота, висока резистентност към модерните методи на лечение и лоша прогноза. Значителни разлики се наблюдават в географското разпространение на двата основни хистологични варианта на езофагеалния карцином – плоскоклетъчен карцином и аденокарцином. Преобладаващ в азиатските страни е плоскоклетъчният карцином, докато в западните страни доминира аденокарциномът. Съществените различия по отношение на етиология, патогенеза и биология на тумора между тези два хистологични типа обуславят въвеждането в клиничната практика на различни терапевтични схеми, съобразени с типа на тумора и клиничния стадий, в който заболяването се диагностицира. Хирургичната резекция на тумора с прилежащите групи от лимфни възли е все още основен метод в куративното лечение на тези тумори, но в повечето случаи операцията се допълва от периперативна онкологична терапия. Мултимодален подход, комбиниращ оперативна интервенция (езофагектомия) с неoadювантна и/или адювантна онкологична терапия под формата на химиотерапия или химиолъчетерапия, подобрява преживяемостта и понастоящем се препоръчва при всички пациенти, които могат да толерират това лечение.

Ключови думи: езофагеален карцином, мултимодален подход, езофагектомия, химио-/лъчетерапия, преживяемост

Abstract

Esophageal cancer is one of the most aggressive visceral malignancies with increasing frequency, high resistance to modern treatment methods and poor prognosis. Significant differences exist in the geographical distribution of the two main histological subtypes of the esophageal carcinoma – squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. Squamous cell carcinoma is predominant in Asian countries, while adenocarcinoma dominates in Western societies. The major differences in the etiology, pathogenesis and tumor biology between these two histological variants determine the introduction into clinical practice of different therapeutic approaches, consistent with the type of the tumor and the clinical stage, at which the disease is diagnosed. Surgical resection of the tumor together with the adjacent groups of lymph nodes is still the main method in the curative treatment of these tumors, although in most cases surgery alone is not sufficient and the operation should be combined with preoperative chemo/radiotherapy. A multimodal approach combining surgery with neo-adjuvant and/or adjuvant chemotherapy or chemo-radiotherapy improves survival and is currently recommended in all patients who can tolerate this treatment.

Key words: esophageal cancer, multimodal treatment, esophagectomy, chemo/radiotherapy, survival

ВЪВЕДЕНИЕ

Карциномът на хранопровода е един от най-агресивните висцерални тумори с изключително разнородно разпределение по отношение на заболяемостта. 78% от всички диагностицирани случаи на карцином на хранопровода са в Азия, като 49% от тях са в Китай [1]. Доминиращ хистологичен вариант е плоскоклетъчният карцином на хранопровода (ПКК), който се наблюдава при около 85% от всички новорегистрирани случаи глобално [2]. В западните страни се наблюдава значително нарастване на честотата на аденокарцинома през последните десетилетия, докато тази на плоскоклетъчния карцином е непроменена или с низходяща тенденция.

В последните години на хирургично лечение, приложено самостоятелно, подлежат само болни с редица придружаващи заболявания, които трудно биха толерирали мултимодална терапия. Комбиниран подход, включващ оперативна интервенция (езофагектомия) с периперативна химиотерапия или неoadювантна химио-лъчетерапия, подобрява преживяемостта и понастоящем е установен стандарт при лечението на езофагеалния карцином.

За съжаление, поради агресивния характер на този тумор и липсата на ефективно индивидуализирано лечение, 5-годишната преживяемост дори при комбинирано лечение остава лоша и не надминава 46% [3, 4, 5].

Индикациите за други терапевтични алтернативи като дефинитивна химио-лъчетерапия също ще се прецизират в близко бъдеще с публикуването на резултати от провеждащи се в момента рандомизирани проучвания. На този етап резултатите от няколко наблюдателни серии са показали добра преживяемост след дефинитивна химио-лъчетерапия, особено при пациенти с плоскоклетъчен карцином [6, 7]. Включването на този терапевтичен протокол се дискутира при неоперабилни болни или такива с метастазирал процес, което по данни от чужди проучвания осигурява обнадеждаваща 3-годишна преживяемост при поносими нива на токсичност [8]. Според протокола за лечение на карцином на хранопровода в Швеция, дефинитивна химио-лъчетерапия се препоръчва при пациенти с плоскоклетъчен карцином в шийната част на хранопровода.

МУЛТИДИСЦИПЛИНАРЕН ПОДХОД В ЛЕЧЕНИЕТО НА КАРЦИНОМА НА ХРАНОПРОВОДА

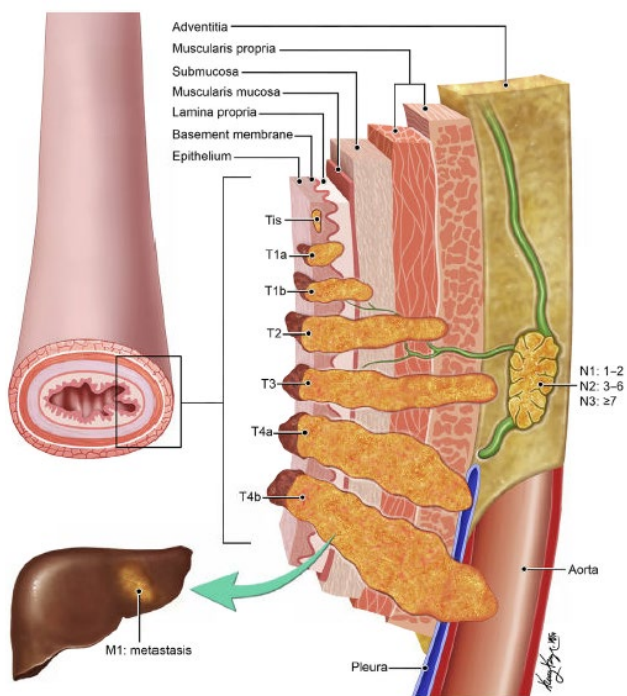
Хирургичната резекция на хранопровода (частична или пълна езофагектомия) остава основен метод за лечение на рака на хранопровода въпреки своята инвазивност и високи периперативни морбидитет и морталитет [9]. Симптоми като загуба на апетит, ранно засищане, дисфагия, аспирация и рефлукс са чести в постоперативния период и могат допълнително да влошат качеството на живот на пациентите [10]. Това е причина да се търсят по-малко инвазивни алтернативи на езофагектомията, особено при пациенти със заболяване в ранен стадий. За съжаление, повечето от случаите се диагностицират в напреднал стадий, когато единствено хирургична интервенция не е достатъчна за постигане на контрол. В тези случаи е необходимо прилагането на мултидисциплинарен терапевтичен подход.

През последното десетилетие концепцията за мултимодална терапия, състояща се от лъчетерапия, химиотерапия и хирургична резекция, значително подобри резултатите от лечението на пациентите с езофагеален карцином. Особено внимание заслужава въвеждането на протоколите за неoadювантна терапия при локално авансирал процес [11]. Понастоящем се препоръчва всички пациенти, които са индицирани за мултимодална терапия, да се обсъждат винаги на онкологична комисия.

СТАДИРАНЕ

Съвременното лечение, както и прогнозата на езофагеалния карцином са свързани със стадия, в който заболяването се открива и третира. Основната система за стадиране на езофагеалния карцином е разработената от Американския съвместен комитет по рак (American Joint Committee on Cancer – AJCC) TNM система с нейната 8-а ревизия [12]. TNM системата включва определяне на степента на локалната инвазия в стената на хранопровода от първичния тумор (T), наличието и броя на засегнатите регионални лимфни възли (N) и наличието/отсъствието на далечни метастази (фиг. 1).

Поради различия в епидемиологията, патогенезата, локализацията и резултатите от лечение-



Фиг. 1. TNM анатомични категории, включващи първичен тумор (T), регионални лимфни възли (N) и далечни метастази (M)

то между двата основни хистологични варианта в последната ревизия има отделно стадиране за аденокарцинома и плоскоклетъчния карцином. Освен това са въведени субкатегории, съобразно лечението – клинично стадиране преди лечение (сTNM), патологична класификация след резекция (pTNM), като е въведена още една категория за пациентите, оперирани след неoadювантна терапия (урTNM).

Въз основа на анатомичните T, N и M пациентите с рак на хранопровода се подреждат в стадии от I до IV, като има разлики между двата хистологични варианта (табл. 1).

Ендоскопска резекция при ранен езофагеален карцином – cT1aN0

Ендоскопските резекционни методи – ендоскопска мукозна резекция (EMR) и ендоскопска субмукозна дисекция (ESD) в допълнение на локалните абляционни техники, се използват все по-широко в лечението на ранния карцином на хранопровода. Тези техники са по-малко инвазивни в сравнение с езофагектомията и дефинитивната химио-лъчелечение терапия. Индицирани за ендоскопска резекция са пациенти с тумори *in situ* или непреминаващи ла-

Таблица 1. Клиничната TNM е различна за аденокарцином и плоскоклетъчен карцином на хранопровода, отразявайки разликите в епидемиология, патогенеза, локализация и прогноза

Клиничен стадий	T	N	M
Плоскоклетъчен карцином			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0-1	M0
II	T2	N0-1	M0
	T3	N0	M0
III	T3	N1	M0
	T1-3	N2	M0
IVA	T4	N0-2	M0
	T1-4	N3	M0
IVB	T1-4	N0-3	M1
Аденокарцином			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
IIB	T2	N0	M0
III	T2	N1	M0
	T3-4a	N1	M0
IVA	T1-4a	N2	M0
	T4b	N0-2	M0
	T1-4	N3	M0
IVB	T1-4	N0-3	M1

мина проприя на лигавицата, при които рискът от метастатично засягане на лимфните възли е много нисък. В тези случаи ендоскопската резекция е достатъчен терапевтичен метод, чрез който се постига излекуване. Честотата на лимфни метастази при пациенти с плоскоклетъчен карцином на хранопровода, инфилтриращ мускуларния слой на лигавицата, и тези с минимална инфилтрация на субмукозата (< 200 μm от мускуларис мукозе) е 9.3% и 19.6% [13]. Тези случаи се определят като относително индицирани за ендоскопска резекция.

При пациентите с аденокарцином се приемат същите критерии, както при плоскоклетъчен карцином, въпреки че има по-малко данни относно риска от ангажиране на лимфните възли при ра-

нен карцином. Скорошно ретроспективно, мулти-центрово японско проучване показва, че фактори като лимфна инвазия, наличие на нискодиференциран компонент в тумора и лезия > 30 mm са свързани с метастазиране в лимфните възли при пациенти с мукозен или субмукозен аденокарцином [14]. В това проучване тумори, инфилтриращи до 500 µm от субмукозата и невключващи някой от споменатите рискови фактори, имат ниска честота на лимфно метастазиране.

Базирано на тези резултати, клиничните характеристики на ранния езофагеален аденокарцином приличат повече на ранния стомашен карцином [15], отколкото на езофагеалния плоскоклетъчен карцином.

Наскоро Muto и сътр. съобщиха резултатите от проучване 0508 на Японската група по клинична онкология (Japan Clinical Oncology Group – JCOG 0508 trial), при което се оценяват ефикасността и безопасността при комбиниране на ендоскопска резекция с химио-лъчетерапия при пациенти с плоскоклетъчен карцином на хранопровода в стадий cT1bN0M0 [16]. Докладваната 3-годишна преживяемост при pT1b пациенти с негативни резекционни линии или pT1a със съдова инвазия, които са получили единствено химио-лъчетерапия (23 фракции на полето, включващо и лимфните възли до обща доза 43.4 Gy в комбинация с 5-fluorouracil+ cisplatin), е 90.7% [90% (CI) 84.0-94.7]. Това доказва, че ендоскопската резекция в комбинация с химиотерапия е ефикасен метод за лечение на плоскоклетъчен карцином на хранопровода в стадий cT1bN0M0 без необходимост от езофагектомия.

Yamamoto и сътр. приемат, че индициран за ендоскопска резекция е мукозен тумор, по-малък от 5 cm и обхващащ по-малко от 2/3 от циркумференцията [17].

ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПЛОСКОКЛЕТЪЧЕН КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОДА T1bN0

Езофагектомията е стандартен терапевтичен метод при лечението на cT1bN0 (стадий I) плоскоклетъчен карцином в целия свят. Съвременните препоръки на National Comprehensive Cancer Network в САЩ са хирургична резекция при плоскоклетъчен карцином на хранопровода в клиничен стадий T1bN0, като дефинитивна химио-лъчетерапия е алтернатива за тези пациенти, които отказват или не са показани за оперативно лечение [18].

Според Европейското дружество по медицинска онкология (European Society for Medical Oncology – ESMO) хирургична резекция се препоръчва при локализирано заболяване (cT1 – T2N0M0), без значение хистологичния вариант, докато дефинитивна химио-лъчетерапия е индицирана за пациенти, които не искат или не са в състояние да се оперират [19]. Японските референции са, че решението за операция или химио-лъчетерапия трябва да се вземе след внимателна преценка на състоянието на пациента [20]. Усилията са насочени към утвърждаването на хранопровод-съхраняващо лечение (дефинитивна химио-лъчетерапия) като стандартен терапевтичен протокол при пациенти с плоскоклетъчен езофагеален карцином в стадий T1bN0 дори и за пациенти, които са в състояние, позволяващо операция. Фаза 2 на JCOG 9708, което проучва преживяемостта при пациенти с I стадий на плоскоклетъчен езофагеален карцином, получаващи дефинитивна химио-лъчетерапия, показа 2- и 5-годишна преживяемост 93%, респ. 76%, които са сравними с тези, постигнати при езофагектомия [21].

ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ЛОКАЛНО АВАНСИРАЛ ПЛОСКОКЛЕТЪЧЕН КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОДА

Лечебните алгоритми в различните части на света все още се различават при установяване на локално авансирал плоскоклетъчен карцином на хранопровода (cT1N+ и cT2-4aN0-3), но според съществуващия консенсус хирургичната интервенция, макар и основен, не може да бъде единствен метод за лечение при тези пациенти [22].

Много проучвания изследват ефикасността на адювантна или неoadювантна терапия. JCOG9204 сравнява оперативна интервенция като единствен терапевтичен подход и хирургична интервенция с последваща адювантна терапия с CF режим. Резултатите показват, че постоперативната химиотерапия удължава свободната от заболяване преживяемост при пациентите с лимфни метастази в стадий II/III [23]. JCOG9907 сравнява предоперативна CF терапия и последваща езофагектомия с езофагектомия и адювантен CF режим при пациенти в стадий II/III. Общата преживяемост в групата с неoadювантна терапия е сигнификантно по-добра, отколкото в групата с адювантна [24]. На базата на тези резултати, неoadювантната терапия с CF

е стандартен терапевтичен режим при пациенти в клиничен стадий II/III в Япония. Пациенти, които са оперирани без предхождаща химиотерапия, с установени лимфни метастази на трайния хистологичен препарат, са индицирани за постоперативна химиотерапия с CF [25].

В Западните страни предоперативната химиолъчетерапия е златен стандарт при лечението на локално авансирал, резектабилен рак на хранопровода (както плоскоклетъчен, така и аденокарцином), което в голяма степен се базира на резултатите от CROSS проучването [26].

Проспективното, мултицентрово PreSANO проучване има за цел да установи точността при детекция на резидуално заболяване [27]. Резултатите показват, че ендоскопска ехография, bite-to-bite биопсия и тънкоиглена аспирационна биопсия на суспектни лимфни възли са адекватни методи за установяване на локорегионално резидуално заболяване, а PET-CT, за установяване на далечни метастази. Базирайки се на тези резултати, в SANO проучването (фаза III) ще се оценява дали единствено химиолъчетерапия е достатъчен терапевтичен режим при пациенти с локално авансирал, резектабилен плоскоклетъчен карцином в средна и долна трета на хранопровода [28]. Пациентите в тази група ще се проследяват активно с използването на посочените (в preSANO проучването) методи.

ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ЛОКАЛНО АВАНСИРАЛ АДЕНОКАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОДА

Този хистологичен тип езофагеален малигнитет е преобладаващ в Западните страни, докато случаите в азиатските страни са ограничени. Няколко са фундаменталните проучвания, които демонстрират ефективността на неoadjuвантната, или периперативната терапия в сравнение с операция като самостоятелен лечебен подход.

MAGIC (The Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy) проучването [29], както и френското FNCLL/FFCD 9703 [30] са първите, които показват подобрена обща преживяемост при включване на периперативна химиотерапия при пациенти с аденокарцином на долната трета на хранопровода, гастроезофагеалната връзка и стомаха.

Резултатът от MAGIC показва, че химиотерапевтичен режим с Epirubicin, Cisplatin и 5-Fluoro-

uracil (ECF) подобрява преживяемостта при пациенти с нерезектабилен, локално авансирал или метастатичен стомашен карцином.

FNCLCC-FFCD сравнява CF периперативно единствено с операция и установява значително подобрена преживяемост в групата с химиотерапия [30].

FLOT4 е рандомизирано проучване, проведено в Германия, чиито резултати показват, че периперативна терапия с FLOT режим подобрява общата преживяемост в сравнение с периперативен ECF/ECX режим [31]. Този терапевтичен протокол се използва рутинно в клиничната практика като алтернатива на CROSS протокола.

ХИРУРГИЧНА РЕЗЕКЦИЯ

Хирургичната резекция е все още основен терапевтичен метод при повечето пациенти, при които се цели излекуване. В онкологичната хирургия целта е да се постигне регионален контрол върху туморния процес, което изисква освен радикална резекция (R0), също така и премахване на регионалните лимфни възли. Негативен ефект при лимфната дисекция е, че по-голямата хирургична травма при дисекцията води до по-високи постоперативни морбидитет и морталитет [32, 33]. Лимфна дисекция на три нива се извършва основно в Азия, където туморите в проксималната част на хранопровода са по-чести, докато в повечето центрове в Западна Европа и САЩ се извършва дисекция на две нива.

Изборът на оперативен метод се определя от хистологичния вариант на тумора, неговата локализация, необходимия обем на лимфната дисекция, както и физическото състояние на пациента. Резекцията на хранопровода по Ivor-Lewis (двуетапна операция) и по McKeown (триетапна операция) са с около 40-80% постоперативен морбидитет (в зависимост от това как се дефинират усложненията) [34]. Трансхиаталната езофагектомия (по Orringer) се свързва с по-малко белодробни усложнения [35].

За тумори в дисталната част на хранопровода и кардията предпочитан метод е левостранната торакотомия с френотомия по Sweet [36]. Предимството при техниките с трансторакален достъп е по-добрата лимфна дисекция в гръдния кош, заради което те се предпочитат при пациенти в добро общо състояние.

В много центрове отворените хирургични интервенции са вече заменени с миниинвазивни техники с обещаващи постоперативни резултати [37]. Торакоскопски и лапароскопски достъп при миниинвазивна езофагектомия намалява белодробните усложнения в сравнение с отворените дву- и триетапни операции и води до по-добро качество на живот след операцията [38, 39, 40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мултимодалният подход с използването на химиотерапия и лъчетерапия в комбинация с хирургична резекция при куративното лечение на езофагеалния карцином е стандарт за лечение в последните години. В резултат на вече приключили и все още провеждащи се изследвания терапевтичните протоколи непрекъснато се актуализират.

Вече е ясно, че аденокарциномът и плоскоклетъчният карцином на хранопровода са различни заболявания и терапевтичните алгоритми се съобразяват с този факт. Поради това пациенти с езофагеален карцином в еднакъв стадий, но различна хистология се лекуват различно. Решението за избор на лечебен протокол трябва винаги да се взема след обсъждане на онкологична комисия.

При плоскоклетъчния карцином на хранопровода дефинитивната химио-лъчетерапия се установява като алтернатива на хирургичното лечение.

Библиография

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [02 March 2022].
2. Castro C, Bosetti C, Malvezzi M et al. Patterns and trends in esophageal cancer mortality and incidence in Europe (1980-2011) and predictions to 2015. *Ann Oncol*. 2014 Jan;25(1):283-90. doi: 10.1093/annonc/mdt486.
3. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 May 18;359(9319):1727-33. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08651-8.
4. Shapiro J, Van Lanschot JJB, Hulshof MCCM et al. CROSS study group. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015 Sep;16(9):1090-1098. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00040-6.
5. Van Hagen P, Hulshof MC, Van Lanschot JJ et al. CROSS Group. Preoperative chemoradiotherapy for esoph-

- ageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. 2012 May 31;366(22):2074-84. doi: 10.1056/NEJMoa1112088.
6. Denham JW, Steigler A, Kilmurray J et al. Relapse patterns after chemo-radiation for carcinoma of the oesophagus. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2003 May;15(3):98-108. doi: 10.1053/clon.2003.0212.
7. Kaneko K, Ito H, Konishi K et al. Definitive chemoradiotherapy for patients with malignant stricture due to T3 or T4 squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Br J Cancer*. 2003 Jan 13;88(1):18-24. doi: 10.1038/sj.bjc.6600684.
8. Herrmann E, Mertineit N, De Bari B et al. Outcome of proximal esophageal cancer after definitive combined chemo-radiation: a Swiss multicenter retrospective study. *Radiat Oncol*. 2017 Jun 14;12(1):97. doi: 10.1186/s13014-017-0834-8.
9. Takeuchi H, Miyata H, Gotoh M et al. A risk model for esophagectomy using data of 5354 patients included in a Japanese nationwide web-based database. *Ann Surg*. 2014 Aug;260(2):259-66. doi: 10.1097/SLA.0000000000000644. PMID: 24743609.
10. Elliott JA, Docherty NG, Eckhardt HG et al. Weight Loss, Satiety, and the Postprandial Gut Hormone Response After Esophagectomy: A Prospective Study. *Ann Surg*. 2017 Jul;266(1):82-90. doi: 10.1097/SLA.0000000000001918.
11. Джендов Т, Червеняков А. Роля на периперативната онкологична терапия при лечението на езофагеалния карцином. *Медицински преглед*, 2022, 58(2), 5-10.
12. Amin MB, Edge SB, Greene FL et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017.
13. Fujishiro M, Kodashima S. Indications, techniques, and outcomes of endoscopic submucosal dissection for esophageal squamous cell carcinoma. *Esophagus*. 2009;6:143-148. doi: 10.1007/s10388-009-0195-y.
14. Ishihara R, Oyama T, Abe S et al. Risk of metastasis in adenocarcinoma of the esophagus: a multicenter retrospective study in a Japanese population. *J Gastroenterol*. 2017 Jul;52(7):800-808. doi: 10.1007/s00535-016-1275-0.
15. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer*. 2017 Jan;20(1):1-19. doi: 10.1007/s10120-016-0622-4.
16. Muto M, Minashi K, Nihei K et al. Efficacy of combined endoscopic resection and chemoradiotherapy for clinical stage I esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): a single-arm confirmatory study (JCOG0508) *J Clin Oncol*. 2016;34:4013-4013. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.4013.
17. Yamamoto S, Ishihara R, Motoori M et al. Comparison between definitive chemoradiotherapy and esophagectomy in patients with clinical stage I esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2011 Jun;106(6):1048-54. doi: 10.1038/ajg.2011.42.
18. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Esophageal and esophagogastric junction cancers*. Version 2.2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal_blocks.pdf. Accessed 04 March.
19. Lordick F, Mariette C, Haustermans K et al. ESMO Guidelines Committee. Oesophageal cancer: ESMO Clinical

- Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(suppl 5):v50-v57. doi: 10.1093/annonc/mdw329.
20. Kitagawa Y, Uno T, Oyama T et al. Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan Esophageal Society: part 1. *Esophagus.* 2019 Jan;16(1):1-24. doi: 10.1007/s10388-018-0641-9.
 21. Kato H, Sato A, Fukuda H et al. A phase II trial of chemoradiotherapy for stage I esophageal squamous cell carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9708). *Jpn J Clin Oncol.* 2009;39(10):638-43. doi: 10.1093/jco/hyp069.
 22. Al-Batran SE, Lorenzen S. Management of Locally Advanced Gastroesophageal Cancer: Still a Multidisciplinary Global Challenge? *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017 Jun;31(3):441-452. doi: 10.1016/j.hoc.2017.01.004.
 23. Ando N, Iizuka T, Ide H et al. Japan Clinical Oncology Group. Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a Japan Clinical Oncology Group Study-JCOG9204. *J Clin Oncol.* 2003 Dec 15;21(24):4592-6. doi: 10.1200/JCO.2003.12.095.
 24. Ando N, Kato H, Igaki H et al. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol.* 2012 Jan;19(1):68-74. doi: 10.1245/s10434-011-2049-9.
 25. Kitagawa Y, Uno T, Oyama T et al. Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan Esophageal Society: part 1. *Esophagus.* 2019 Jan;16(1):1-24. doi: 10.1007/s10388-018-0641-9.
 26. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM et al. Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2011 Jul;12(7):681-92. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70142-5.
 27. Noordman BJ, Spaander MCW, Valkema R et al. SANO study group. Detection of residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer (preSANO): a prospective multicentre, diagnostic cohort study. *Lancet Oncol.* 2018 Jul;19(7):965-974. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30201-8.
 28. Noordman BJ, Wijnhoven BPL, Lagarde SM et al. SANO-study group. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus active surveillance for oesophageal cancer: a stepped-wedge cluster randomised trial. *BMC Cancer.* 2018 Feb 6;18(1):142. doi: 10.1186/s12885-018-4034-1.
 29. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006 Jul 6;355(1):11-20. doi: 10.1056/NEJMoa055531.
 30. Ychou M, Boige V, Pignon JP et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011 May 1;29(13):1715-21. doi: 10.1200/JCO.2010.33.0597.
 31. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C et al. FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019 May 11;393(10184):1948-1957. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
 32. Lerut T, Nafteux P, Moons J et al. Three-field lymphadenectomy for carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction in 174 R0 resections: impact on staging, disease-free survival, and outcome: a plea for adaptation of TNM classification in upper-half esophageal carcinoma. *Ann Surg.* 2004 Dec;240(6):962-72; discussion 972-4. doi: 10.1097/01.sla.0000145925.70409.d7.
 33. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR et al. The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal cancer: an international study on the impact of extent of surgical resection. *Ann Surg.* 2008 Oct;248(4):549-56. doi: 10.1097/SLA.0b013e318188c474.
 34. Schieman C, Wagle DA, Deschamps C et al. Patterns of operative mortality following esophagectomy. *Dis Esophagus.* 2012; 25 (7):645-51. doi: 10.1111/j.1442-2050.2011.01304.x.
 35. Hulscher JB, Van Sandick JW, De Boer AG et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med.* 2002 Nov 21;347(21):1662-9. doi: 10.1056/NEJMoa022343.
 36. Врачански Д, Атанасов Т, Сопотенски С и др. Избор на оперативен достъп при карцином на кардията. XIV Национален конгрес по хирургия с международно участие, 23-26 октомври 2014 г., София.
 37. Luketich JD, Alvelo-Rivera M, Buenaventura PO et al. Minimally invasive esophagectomy: outcomes in 222 patients. *Ann Surg.* 2003 Oct;238(4):486-94; discussion 494-5. doi: 10.1097/01.sla.0000089858.40725.68.
 38. Врачански Д, Сопотенски С, Атанасов Т, Червеняков А. Миниинвазивна езофагектомия – анализ и резултати на нашия начален опит при 15 пациенти. *Българска гръдна, сърдечна и съдова хирургия*, 2011;3(1), 11.
 39. Biere SS, Van Berge Henegouwen MI, Maas KW et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2012 May 19;379(9829):1887-92. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60516-9.
 40. Maas KW, Cuesta MA, Van Berge Henegouwen MI et al. Quality of Life and Late Complications After Minimally Invasive Compared to Open Esophagectomy: Results of a Randomized Trial. *World J Surg.* 2015 Aug;39(8):1986-93. doi: 10.1007/s00268-015-3100-y.

МИНИМАЛНО ИНВАЗИВЕН ПОДХОД НА ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С ЦЕПНАТИНА НА УСТНАТА И/ИЛИ НЕБЦЕТО

В. Великова, Д. Филчев

Катедра по протетична дентална медицина, Факултет по дентална медицина, МУ – София

MINIMALLY INVASIVE APPROACH IN TREATMENT OF PATIENTS WITH CLEFT LIP AND/OR PALATE

V. Velikova, D. Filchev

Department of Prosthetic Dentistry, Faculty of Dental Medicine, MU – Sofia

Резюме

Лечението на пациенти с цепнатина на устната и/или небцето е комплексно, като последният етап от него е протетичната рехабилитация. Целта на статията е да покаже минимално инвазивния подход на протетично лечение при пациенти с цепнатина на устната и/или небцето, който дава възможност с минимална намеса да се постигне максимален естетичен и функционален резултат. В зависимост от тежестта на функционалните и анатомичните промени се изготвя индивидуален терапевтичен план. За улесняване на клиницистите по отношение на диагностиката и избраната терапия е разработена специална компютърна програма „Дигитален списък с въпроси“, която позволява водене на архив, извършване на анализи, класифициране и проследяване на резултата от лечението. Възможностите на минимално инвазивния подход са представени чрез описание на конкретен клиничен случай, като някои от стъпките са илюстрирани със снимков материал. Резултатите показват, че с помощта на минимално инвазивния подход може да бъде създаден прогнозируем протокол за диагностика и лечение на пациентите с цепнатина на устната и/или небцето, който значително облекчава работата на денталните лекари.

Ключови думи: протетично лечение, цепнатина на устната и небцето, дигитален списък, дигитален дизайн на усмивката, компютърна томография, хирургичен водач за имплантиране

Abstract

The treatment of patients with cleft lip and/or palate is complex, the last stage of which is prosthetic rehabilitation. The aim of the article is to show the minimally invasive approach in the prosthetic treatment of patients with cleft lip and palate which allows with minimal intervention to achieve maximum aesthetic and functional results. Depending on the severity of the functional and anatomical changes, an individual therapeutic plan is prepared. To facilitate clinicians in terms of diagnosis and selected therapy, a special computer program is developed – Digital Question List, which allows archiving, analysis, classification and tracking of treatment outcomes. The possibilities of the minimally invasive approach are presented by describing a specific clinical case, and some of the steps are illustrated with photographs. The results show that with the help of a minimally invasive approach, a predictable protocol for the diagnosis and treatment of patients with cleft lip and/or palate can be created, which significantly facilitates the work of dentists.

Key words: prosthetic treatment, cleft lip and palate, digital checklist, digital smile design, cone beam computed tomography, surgical guide for implant

ВЪВЕДЕНИЕ

Цепнатините на устната и/или небцето са сред най-често срещаните и социалнозначими аномалии [1]. По данни на СЗО за Европа този вид вродени аномалии се срещат при 1:600 – 1:700 от новородените (37% са с изолирана цепка на устната, 63% – с ЦУН). Повечето случаи на ЦУН (около 70%) се проявяват изолирано, а приблизително 30% са свързани с други вродени аномалии и синдроми [5]. Според Mañes [8] мъжете са засегнати по-често от жените (съотношение 7:3).

Лечението на пациенти с цепнатина на устната и/или небцето е продължителен процес. В него участва мултидисциплинарен екип медицински специалисти (хирург, ортодонт, логопед, оториноларинголог, специалист по хранене, психолог, протезист), които оценяват различни медицински стратегии и избират най-добрия терапевтичен подход.

Пациентите невинаги имат възможност да получат цялостно лечение в края на растежа, затова понякога се прибегва до него значително по-късно. Нерядко се пропускат важни етапи, като успешно ортодонтоско лечение в оптимална възраст, създаване на достатъчна костна основа в областта на цепнатината, говорна рехабилитация и (при необходимост) оперативно лечение, което създава допълнителни усложнения за крайната рехабилитация, а в някои случаи налага вземане на компромисни решения.

Протетичната рехабилитация е крайната цел на комплексното лечение на пациентите с цепнатина на устната и/или небцето. Последното развитие на пародонталните и протезните процедури дава възможност да се изберат предпочитаните терапевтични подходи за неговото управление – процес, в който протезистът играе изключително важна роля.

За улесняване на диагностиката и лечението е разработен програмен продукт, наречен „Дигитален списък с въпроси“, който има за цел да подпомогне клиницистите в анализа на състоянието и избора на терапия.

Минимално инвазивният подход включва набор от стъпки, които може да варират в зависимост от конкретния случай:

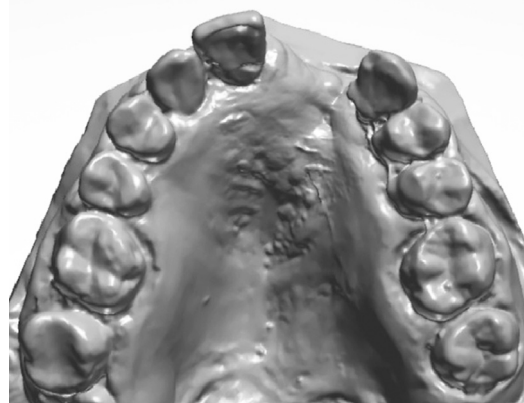
1. Снемане на анамнеза. Извършва се екстра- и интраорален преглед, като се регистрира състоянието на устните, цикатрикса, букалната

лигавица и алвеоларните гребени (при обеззъбените участъци), определят се денталният статус и пародонталното състояние на зъбите.

2. Подписване на декларация за информирано съгласие преди започване на лечението.

3. Параклинични изследвания. Правят се анализ на състоянието на зъбите и костните дефекти и оценка на протезното поле, като се използват ортопантомография, секторни рентгенографии (на зъбите в близост до цепнатината) и конично-лъчева компютърна томография (3D радиографска диагностика).

4. Интраорално сканиране на горна и долна зъбна редица. Използва се интраорална камера (iTeo™ със софтуер Exocad), която генерира изображение с висока разделителна способност на преносим STL/PLY (цветен) файл (фиг. 1).



Фиг. 1. Сканиране с лабораторен скенер 3Shape

5. Фотозаснемане. Правят се екстраорални и интраорални снимки, които се използват при въвеждането на информацията в програмата „Дигитален списък с въпроси“, описана по-подробно в т. 6. Екстраоралните снимки са в следните позиции: анфас в покой и със зъби в максимална интеркуспидация с плътно допсени устни; полупрофил в покой и при усмивка; профил (ляв и десен) в покой, а интраоралните – фронтална (централна оклузия); десен и ляв страничен изглед; горна и долна оклузална.

6. Въвеждане на информацията в програмата „Дигитален списък с въпроси“ (<http://dchecklist.webpro.bg/>). Това е софтуерен продукт, създаден от нас с помощта на компютърен програмист специално за пациенти с вродени цепнатини на устната и/или небцето (фиг. 2). Разработен е на платформата Microsoft.NET Framework v4.5 с цел улесняване на работата на клиницис-

тите в следните направления: оценка на меките и твърдите тъкани при пациенти с цепнатини на устната и/или небцето; подпомагане на вземането на решение относно вида на лечението; изготвяне на индивидуален план за възстановяване на усмивката. Програмата включва меню с подраздели (полета), в които могат да бъдат направени няколко вида анализ: на фотоснимки; на вида на цепнатината, на лицето; дентолабиален, дентален и фонетичен. Позволява също така попълване и съхраняване на пациентски досиета, както и проследяване на резултатите от провежданото лечение. Елемент от програмата е създадената автоматизирана система за протетична класификация на типовете дефекти при пациенти с вродена цепнатина на устната и/или небцето, която улеснява избора на подходящо лечение.

Дентолабиален анализ
Снимка в анфас при усмивка



Дентофациален анализ
Снимка в близък план при усмивка



Фиг. 2. Снимка в програмата „Дигитален списък с въпроси“

7. Въвеждане на сканираната информация в уеб базиран дентален софтуер за дигитален дизайн на усмивката (VisagiSMile). Изработване на дигитален проект по дигиталния дизайн на усмивката във фронталния участък. Продуктът елиминира субективната преценка, автоматизира всички изчисления и визуализира крайния резултат – оптималната зъбна конфигурация. [3, 4, 6, 9].

8. Визуализиране на проекта. Принтиране на модел на дигиталния проект от смола за принтиране на 3D принтер (Formlabs) и изпичане с UV светлина; трансфериране и оценка на бъдещия проект в устата на пациента (форма на зъбите).

9. Прилагане на мукогингивална хирургия, ако се налага хирургична манипулация по покриване на гингивална рецесия на зъб, който е в съседство с цепнатината (фиг. 3).



Фиг. 3. Съединителнотъканна присадка, извършена от д-р Елица Русева

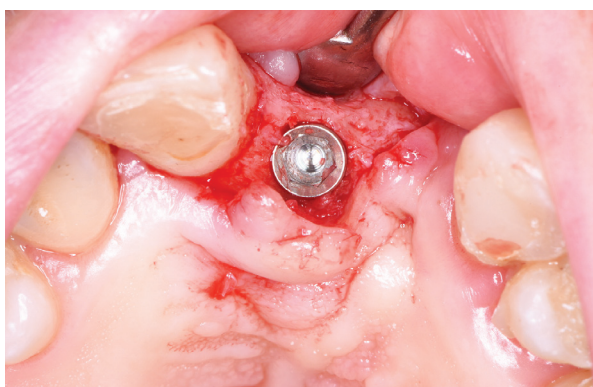
10. Изработване на хирургичен водач за поставяне на имплант. Появата на цифровото планиране ни дава възможност да прецизираме импланта още преди операцията. Ръководеното от хирургичен водач поставяне на имплант е метод за оптимално позициониране от протетична и хирургична гледна точка. Планирането на лечението се основава на компютърнотомографско сканиране (DCM файл), данни от интраорално сканиране (или сканиране на модел) и планирано протетично възстановяване. Въз основа на дигиталните планове за лечение се създава водач за поставяне на имплант (фиг. 4). При планирането се използва софтуер Exocad, в който се импортират и наслагват DCM и STL файлът. Хирургичният водач се проектира предварително на софтуер Exorlan, използван за дигитално водена хирургия. Сканираната информация се наслажда с планираното протетично възстановяване (проект, одобрен от пациента), след това със CBCT изображението, като по този начин имплантът се планира в съответствие с бъдещата протетична конструкция. Накрая 3D принтер изчертава виртуалната конструкция на хирургичния водач [2, 7].

11. Поставяне на имплант. В наличната кост в областта на цепнатината (често единствената



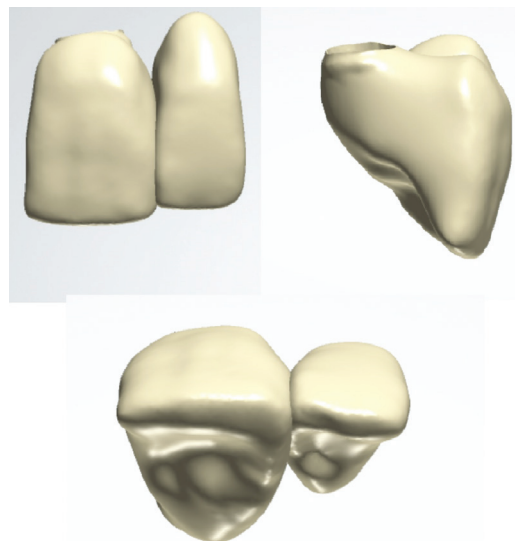
Фиг. 4. Хирургичен водач с първа хирургична фреза

остатъчна кост е палатинално разположена) (фиг. 5). При необходимост (липса на повече от един зъб) протетичната конструкция може да съдържа висящо тяло поради недостатъчна кост и алвеоларна цепнатина. В следоперативния оздравителен период чрез директна техника се изработва и поставя временна мостова конструкция от композиционен материал с крепежи „Мериленд“, армирана с фибровлакно или шина Essix.



Фиг. 5. Имплант, позициониран в остеотомията

12. Изработване на временна корона. След около четири месеца имплантът се разкрива и се взема дигитален отпечатък (сканира се с интраорална камера с временен абатмънт (scan body). На лабораторен скенер 3Share се изработва временна корона (при необходимост – с прилежащо висящо тяло), която се използва за оформяне на меките тъкани и натоварване на импланта (фиг. 6).



Фиг. 6. CAD/CA временни корони, изработени по дигиталния проект

13. Изработване на постоянна корона. Взема се дигитален отпечатък със scan body, след което STL/PLY файлът се изпраща в лаборатория ZFX в Германия за изработване на индивидуален циркониев абатмънт. Когато е готов, се поставя в устата на пациента и се сканира. Следва поставяне на постоянна циркониева корона, върху която се циментира фасета от литиев дисиликат (Emax) (фиг. 7).



Фиг. 7. Постоянни корони, изработени от зъботехника Винсент Фемер, Швейцария

14. Препоръки към пациента за поддържане на оралната хигиена.

Клиничен случай

Минимално инвазивният подход е илюстриран чрез конкретен клиничен случай, в който са приложени всички описани досега стъпки от анализа и лечението. Приложеният снимков материал в статията е от същия случай.

Пациентката Д. Ш., 32 години, е родена с едностранна пълна цепнатина на устната и небцето отляво. Оперирана е в детска възраст – хейлопластика на 2 месеца, уранопластика на 10 месеца и гингивопериостопластика с алвеоларна костна присадка на 5 години (първично или ранно вторично костно присаждане). При реконструкцията на костния дефект в цепнатината на алвеоларния гребен е използвана автоложна спонгиозна костна присадка. Материалът е взет от криста илиака. След поникване на постоянното съзъбие пациентката отказва късна вторична или третична костна аугментация.

Търси помощ отново на късна възраст – 24 години – в пловдивското Отделение по пластична хирургия при проф. Юрий Анастасов, когато в един етап са направени ревизия на вторичната устна гингивопериостопластика и първична ринопластика. При липса на костна трансплантация е започнато късно ортодонтско лечение (фиг. 8). Комплексното ортодонтско лечение, което е извършено чрез фиксиран апарат за разширение и брекети, си поставя няколко цели: коригиране на трансверзалния дефицит и формата на горната зъбна дъга; ортодонтско затваряне на пространството на десния страничен резец; запазване на пространството за левия страничен и централния резец, за да се осигури подходящо място за тяхното възстановяване; коригиране на предната кръстосана захапка и позицията на зъбите в съседство с дефекта на цепнатината.

След края на ортодонтското лечение са извършени повторна ринопластика, липофилинг на горна устна и фарингопластика на горно хранещо краче.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Техниките и материалите, използвани в съвременната естетична дентална медицина, имат за цел създаване на красиви нови усмивки с минимално инвазивен подход, но с максимално естествен ефект върху възстановяванията. В същото време следва да се има предвид, че възстановяването на дъвкателните и фонетичните



Фиг. 8. Интраорална снимка преди ортодонтското лечение (случаят е поверен на ортодонт д-р Радост Великова)

функции е задължително за постигане на по-добро качество на живот.

С разработения от нас минимално инвазивен подход за лечение на пациенти с цепнатина на устната и/или небцето се доказва, че с помощта на цифровите технологии може да бъде създаден прогнозируем протокол за лечение на този вид аномалии.

Библиография

1. Анастасов Ю. Вродени лицеви аномалии. Пловдив: Полиграф Комерс, 2006.
2. Борисов Р. СВСТ планиране при лечение с дентални импланти. Дис. София, ФДМ 2016.
3. Илиев Г. Планиране на естетична зъбна композиция, съобразена с индивидуалността на пациента. Дис. София, ФДМ 2017.
4. Филчев Д, Илиев Г, Рибнишка Е и др. Дигитално планиране в естетичната зона със софтуер за персонализиран дизайн на усмивката VisagiSMile. Dental Tribune, декември 2016; 60, 12-14.
5. Carmichael RP, Sándor GK. Use of dental implants in the Management of Cleft Lip and Palate. In: Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am, 2008; 16(1): 61-82; Doi: 10.1016/j.cxom.2007.10.013.
6. Iliev G. Personalized digital smile design for predictable aesthetic results. Balkan J Dent Med, 2016; 20, 172-177.
7. Iliev G, Borisov R, Filtchev D et al. STL subtraction: A new method for digital treatment planning. Inspyred: The alternative EAO voice, 2017; 5, 1, 24-25.
8. Mañes Ferrer JF, Martínez González A, Oteiza Galdón B et al. Telescopic crowns in adult case with lip and palate cleft. Update on the Etiology and Management. Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal, 2006; 11(4): 358-62.
9. Yankov B, Iliev G, Filtchev D et al. Software application for smile design automation using the Visagism theory. Proceedings of the 17th International Conference on Computer Systems and Technologies, CompSysTech'16, June 23-24, Palermo, Italy, ACM International Conference Proceeding Series, Vol. 1164, 237-244.

ТЕРАПЕВТИЧНИ СПЕЦИАЛНОСТИ

МУЛТИСИСТЕМЕН ВЪЗПАЛИТЕЛЕН СИНДРОМ ПРИ ДЕТЕ СЛЕД РЕИНФЕКЦИЯ СЪС SARS-COV-2 – ОПИТЪТ НА ОТДЕЛЕНИЕ ПО ПЕДИАТРИЯ НА УМБАЛСМ "Н. И. ПИРОГОВ"

Ю. Димитрова, Т. Александрова, И. Цочева

Отделение по педиатрия, УМБАЛСМ "Н. И. Пирогов" – София

MULTISYSTEMIC INFLAMMATORY SYNDROME FOLLOWING SARS-COV-2 REINFECTION IN A 4-YEAR-OLD CHILD – CLINICAL EXPERIENCE OF PEDIATRIC DEPARTMENT IN UMHATEM "N. I. PIROGOV"

Y. Dimirova, T. Alexandrova, I. Tzotcheva

Pediatric Department, UMHATEM "N. I. Pirogov" – Sofia

Резюме

COVID-19 се дефинира като заболяване, причинено от нов идентифициран щам от семейство Coronaviridae, наречен тежък остър респираторен синдром – коронавирус 2 (SARS-CoV-2). Към 10 март 2022 г. има потвърдени повече от 450 милиона случая, над 6 милиона от които смъртни, което прави пандемията една от най-смъртоносните в историята. Още от късната пролет на 2020 г. постъпиха данни, че при деца се наблюдава хиперинфламаторен статус след прекарана остра COVID-19 инфекция, който клинично силно наподобява болест на Кавазаки. Така се отграничиха няколко характерни постинфекциозни клинични симптома, които бяха групирани в рамките на т. нар. мултисистемен възпалителен синдром при деца (MIS-C). Клиничната практика показа, че подводният камък по отношение на новия вирус при децата е не острата инфекция, а именно MIS-C, поради тежкото клинично протичане, липсата на утвърдено етиологично лечение, както и на ефективни прогностични белези за развитието му. С прогресията на пандемията и новите мутации на вируса предстои да се наблюдават все повече пациенти, които проявяват MIS-C след реинфекция със SARS-CoV-2, както и такива, прекарвали MIS-C, които ще се инфектират с нов щам на вируса. Ще се сблъскаме и с дискусията дали ваксинацията срещу COVID-19 защитава от развитието на тежък мултисистемен възпалителен синдром. Представяме нашия опит с дете с прояви на MIS-C след повторна COVID-19 инфекция, с водещ кожно-лигавичен и оточен синдром, сърдечно засягане и изразена диселектролитемия.

Ключови думи: MIS-C, сърдечно засягане, COVID-19, деца, реинфекция

Abstract

COVID-19 is defined as a disease caused by a newly identified strain of the Coronaviridae family – called severe acute respiratory syndrome, coronavirus 2 (SARS-CoV-2). As of March 10, 2022, more than 450 million cases have been confirmed, more than 6 million of which are fatal, making the pandemic one of the deadliest in history. The initial impression from the clinical practice was that children without comorbidities seemed to be spared from severe acute COVID-19 infection. Nevertheless, in the late spring of 2020 (a few weeks after the first pandemic outbreak of the virus) several cases of children presenting with hyperinflammatory status following acute COVID-19 infection were reported. The manifestation of this hyperinflammatory status was found to be clinically very similar to Kawasaki disease. Thus, several typical post-infectious clinical symptoms were distinguished, which were grouped within the so-called multisystemic inflammatory syndrome in children (MIS-C). Clinical practice has shown that the pitfall for the new virus in children is not so much the acute infection, but MIS-C, due to the severe clinical course, lack of established specific

treatment and effective prognostic markers for its development. With the progression of the pandemic and new mutations in the virus, there are more and more patients who show MIS-C after reinfection with SARS-CoV-2, as well as children who have suffered MIS-C who will possibly be infected with a new strain of the virus. We will also face the debate over whether COVID-19 vaccination in children can serve as protection against the development of severe multisystemic inflammatory syndrome. We present you our experience with a child presenting with MIS-C symptoms following COVID-19 reinfection, with leading mucocutaneous involvement, edematous syndrome, cardiac involvement and severe dyselectrolytemia.

Key words: MIS-C, cardiac engagement, COVID-19, paediatrics, reinfection

ВЪВЕДЕНИЕ

Коронавирусна болест (COVID-19) се дефинира като заболяване, причинено от нов идентифициран щам от семейство Coronaviridae, наречен тежък остър респираторен синдром – коронавирус 2 (SARS-CoV-2). Coronaviridae е семейство от обвити с положителна верига РНК вируси, отличаващи се с голям размер на генома, които заразяват земноводни, птици и бозайници [1]. SARS-CoV-2 е идентифициран за първи път в град Ухан, провинция Хубей, Китай, в огнище с респираторно заболели. На 31 декември 2019 г. първоначално беше съобщено на СЗО, след което на 30 януари 2020 г. СЗО обяви избухването на COVID-19 за глобална спешна здравна ситуация. На 11 март 2020 г. СЗО обяви COVID-19 за глобална пандемия [3]. Близо две години по-късно, към 10 март 2022 г., има потвърдени повече от 450 милиона случая, над 6 милиона от които смъртни, което прави пандемията една от най-смъртоносните в историята [2].

Все още се обсъжда дали децата са по-рядко заразени със SARS-CoV-2. Епидемиологични проучвания показват, че децата са само 1-2% от всички случаи на SARS-CoV-2. Въпреки това се смята, че по-голяма част от тях остават неидентифицирани поради факта, че малък процент са с тежки симптоми и оплаквания, налагащи активно търсене на лекарска помощ. Някои проучвания показват, че децата са също толкова податливи към заразяване със SARS-CoV-2, колкото и възрастните [4].

В ранните етапи на среща със SARS-CoV-2 вирусът се възприемаше като респираторен, засягащ тежко предимно възрастни пациенти с множество коморбидности. Оформи се впечатлението за по-леко протичане на острата COVID-19 инфекция при деца, особено при такива без

придружаващи заболявания. Много скоро след това обаче започнаха да се наблюдават късните ефекти на вируса върху организма. Докладваха се данни за хиперинфламаторен статус, наблюдаван след прекарана остра COVID-19 инфекция при деца, който клинично наподобява болест на Кавазаки или дистрибутивен шок синдром [14]. Така се отграничиха няколко характерни постинфекциозни клинични симптома, които бяха групирани в рамките на т. нар. мултисистемен възпалителен синдром при деца (MIS-C) след прекарана COVID-19 инфекция, като често острата инфекция при децата е останала дори безсимптомна.

Първите случаи на MIS-C са докладвани още през късната пролет на 2020 г., едва няколко седмици след първите случаи на остра COVID-19 инфекция при деца. Този синдром постави педиатрите пред множество диагностични и терапевтични трудности поради неспецифичните клинични симптоми, приликата с други аутоимунни заболявания, както и липсата на утвърдено етиологично лечение. Въпреки това опитът с подобни случаи позволи да се оформят следните диагностични критерии за поставянето на диагнозата MIS-C (според критериите на WHO) [15]:

За поставяне на диагноза са нужни всички 6 критерия:

1. Възраст 0-19 години
2. Температура с продължителност ≥ 3 дни
3. Признаци на мултисистемно засягане (поне 2 от следните)
 - Кожен обрив, двустранен конюнктивит или кожно-лигавични признаци на възпаление (уста, кухина, ръце, ходила)
 - Артериална хипотония
 - Сърдечно засягане: миокардна дисфункция, перикардит, клапно или коронарно засягане (включително промени, доказани с ЕхоКГ или лабораторно с повишен сърдечен тропонин/предсърден натриуричен пептид).

- Лабораторни или клинични данни за коагулопатия (удължено протомбиново време или повишен D-димер)

- Признаци от страна на гастроинтестиналната система (диария, повръщане или коремна болка)

4. Повишена възпалителна активност (СУЕ, CRP или прокалцитонин)

5. Липса на друга микробиологична причина за възпалителната активност: бактериален сепсис, стафилококов/стерптококов токсичен шок и др.

6. Данни за SARS-CoV-2 инфекция

- Някое от следните:

- Позитивен SARS-CoV-2 RT-PCR

- Позитивна серология

- Позитивен бърз антигенен тест

- Епидемиологични данни за контакт с болен от COVID-19.

Необходимо е да се познават структурата и механизмите на навлизане на SARS-CoV-2, за да може да се изясни патофизиологията на MIS-C. Коронавирусът представлява едноверижен РНК вирус, разделен на 4 рода, а именно; α , β , γ и δ . Родът β включва вируса SARS-CoV-2 и също така е отговорен за предишното огнище на SARS и Близкоизточния респираторен синдром (MERS). От протеините, вземащи участие в структурата на вируса, най-голямо значение има шиповият протеин. Чрез своите S1 и S2 субединици, той е отговорен за навлизането в клетките и именно субединиците имат свойството да се адаптират и променят с времето, като успяват да избягат на имунната система на тялото. Доказано е, че рецептор-свързващият домен (RBD) на шиповия протеин има афинитет към ангиотензин-конвертиращия ензим 2 (ACE2) [7].

Обсъждат се различни фактори и причини, водещи до сърдечно засягане. Приема се твърдението, че увреждането на съдовия ендотел при децата играе роля във васкулитните промени, описани при MIS-C. Съдовият ендотел е активен ендокринен, паракринен и автокринен орган. Взема активно участие в регулиране на съдовия тонус и поддържане на съдовата хомеостаза. Ендотелната дисфункция е определящ фактор на микроваскуларната дисфункция чрез вазоконстрикция и последваща органна исхемия, възпаление с тъканен оток и прокоагулантно състояние [5].

Различни изследвания сочат, че SARS-CoV-2 може да зарази ендотелните клетки и да причи-

ни васкулит. SARS-CoV-2 инфектира гостоприемника, използвайки рецептора на ACE2, който се експресира в няколко органа, включително белите дробове, сърцето, бъбреците, червата и тестисите. Именно изобилието им в алвеоларни епителни клетки тип I и II обяснява силния афинитет на вируса към нахлуването в белодробната тъкан [6, 7]. ACE2 рецепторите също се експресират от ендотелни клетки. Понастоящем не е известно дали съдовите нарушения при COVID-19 се дължат на увреждането на ендотелните клетки от вируса [6]. Активирането на коагулационните пътища и образуването на микротромби в резултат на увреждане на ендотела, както и ангиогенезата играят важна роля в патогенезата на COVID-19. Това може да доведе до тромботични усложнения като инфаркти и инсулти. При деца ендотелът е по-малко „предварително увреден“, което прави децата по-малко предразположени към свръхкоагулация [5, 6].

Развитието на т.нар. "цитокинова буря" се получава вследствие именно на отделените цитокини след въздействието на вирусните частици в белодробната тъкан [8]. Дендритните клетки на белия дроб действат като антиген-представящи клетки и предизвикват по съответния механизъм отделяне на цитокини [7]. Наблюдава се повишение на циркулиращи провъзпалителни цитокини (напр. интерферон- γ , интерлевкин (IL-) 1 β , IL-6, IL-12) и хемокини (CXCL10 и CCL2). Повишени нива на IL-1 β , IFN γ , CXCL10 и CCL2 насочват към активиране на функцията на T-helper-1 (Th1) клетки. По-важното е, че така наречената „цитокинова буря“ се очертава като основен фактор, водещ до по-тежко клинично протичане. До това заключение се достига на базата на изследвания на пациенти в интензивен сектор, показващи по-високи концентрации на CXCL10, CCL2 и TNF α в сравнение с тези, при които инфекцията е по-малко тежка и не изисква прием в интензивно отделение [8].

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме нашия опит с дете с прояви на MIS-C след повторна COVID-19 инфекция, с водещ кожно-лигавичен синдром, сърдечно засягане и изразена диселектролитемия. Впечатление прави и констиляцията от компютърнотомографски отклонения в белия дроб, където се виждат обичайните за синдрома реактивен плеврит с ми-

нимални изливи, но и паренхимни изменения тип „матово стъкло“, характерни за острата фаза на COVID-19 инфекция.

Касае е за момче на 4-годишна възраст, неусложнена преморбидна анамнеза, с нормално физическо и нервно-психическо развитие към момента. Имунизирано редовно съгласно Имунизационния календар на Република България. Фамилно обременено за алергични заболявания – брат с бронхиална астма. По данни на придружителя детето е рядко боледуващо, преболедувало COVID-19 през ноември 2020 г., потвърден вирусологично. След насочена анамнеза се установява, че месец преди постъпването в отделението е с прояви на остра инфекция на горните дихателни пътища, изразяваща се клинично с хрема, кашлица и субфебрилна температура – без потвърден етиологичен причинител.

Детето е хоспитализирано в УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ след пика на четвъртата вълна на вируса в България – м. януари 2022 г., по повод оплаквания, започнали седмица преди постъпването с хрема, болки в гърлото и повишаване на температурата, достигаща до 40° С. По този повод детето е прегледано от ОПЛ и е назначена антибиотична терапия с Аугментин и симптоматични средства. На базата на 6 приема на Аугментин се наблюдава прогресивно влошаване в общото състояние. В деня преди хоспитализацията детето е унесено, сънливо, с оплаквания от главоболие, мускулни болки, коремна болка, нестабилни изхождания без примеси на кръв и слюз, еднократно повръщане.

Постъпва в тежко увредено общо състояние, фебрилно 39,8° С, дехидратирано, с изразен токсико-инфекциозен синдром, интоксикаран фациес, бледа суха кожа с намален тургор и еластичност, сухи лигавици и обложен език. Впечатление правят кожно-лигавичните прояви с двустранен непурulentен конюнктивит, фарингеална хиперемия, генерализиран макулозен обрив по торса, както и генерализирана оточност предилекционно перiorбитално, перiorално, в скротума и по долните крайници. При прегледа на дихателна система се установява леко изострено везикуларно дишане. Нормална перкутанна сатурация на атмосферен въздух – 98-99%. Сърдечна дейност – тахикардична ритмична сърдечна дейност, без добавени шумове. Измерена сърдечна честота 168 уд./мин. Корем – над ниво на гръден кош, балониран, с дифузна палпаторна болезненост, недопускащ

дълбока палпация, респираторно подвижен. Установи се хепатомегалия, с черен дроб, който се палпира на 2 см под ребрена дъга, с мекоеластична консистенция, слезката се палпира на ребрена дъга. При детето не се наблюдаваха отклонения от неврологичния статус, без данни за менинго-радикулярно дразнене.

От параклиничните изследвания при постъпването се установява повишена възпалителна активност с CRP 13.47 mg/dL, тромбоцитопения 83 x 10⁹/L и лимфоцитопения 0.6 x 10⁹/L Ly 10.5%. При разширяване на изследванията се установяват: повишени феритин 630,5 ng/mL (20-250 ng/mL), тропонин I 20,7 pg/mL (0.0-19.8), ЛДХ 373 U/L (0-248), D-димер 4154,0 ng FEU/mL (0-500), фибриноген 5,0 g/L (1,5-4,5), АЛАТ 77 U/L (13-45) и понижени общ белтък 56 g/L (57-80) и албумин 32 g/L (36-52), при съхранена бъбречна функция с нормални урея и креатинин. От изходните образни изследвания – УЗД коремни органи и рентгенография на бял дроб, не се установяват патологични промени.

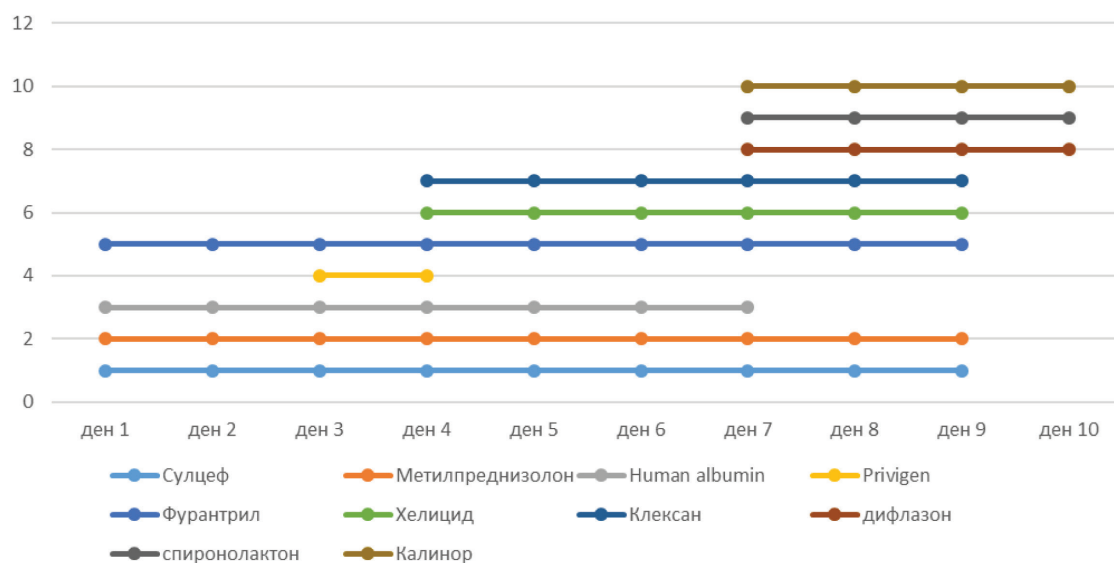
При детето се започна интензивно обем-заместващо (електролитни разтвори, нискомолекулен албумин), антибиотично, противовъзпалително и антиоточно лечение. (фиг. 1).

През първите часове на болничния престой клиничното състояние на детето прогресивно се влошава, като се наблюдава състояние с характер на дистрибутивен шок – хипотония 93/53 mm Hg, тахикардия 140-150 уд./мин и тахидиспнея – 30/40 мин, прогресиране на обривния синдром с генерализиране и разпространение по цялото тяло – туловище, уши, шия, периорбитално и перiorално. Наблюдава се тенденция към засилване на периорбиталните отоци и оток на скротума. На фона на антипиретици персистира септичната температурна крива с фебрилитет до 39,2° С.

На втория ден от пролежаването контролните лабораторни показатели са с данни за задълбочаваща се диселектролитемия с Na – 135 mmol/L (136-146), K – 2.8 mmol/L (3.5-5.1), CL – 107 mmol/L (98-111), Ca – 2.01 mmol/L (2.2-2.65). Динамиката в лабораторните изследвания е представена на табл. 1.

При последващи образни изследвания на корем и гръден кош се установява СПТ във видимите отдели на корем и малък таз, както и двустранно наличие на минимален плеврален излив.

Поради влошаване в общото състояние, персистиране на тежка гастроинтестинална симпто-



Фиг. 1. Проведено лечение

Таблица 1. Динамика на параклични показатели

Лабораторни показатели	1-ви ден	1-ви ден при влошаване	2-ри ден	4-ти ден	5-и ден	7-и ден
Левкоцити 10 ⁹ /L	5,6	3,4	7,43	9,53	6,11	8,64
IMG %	1,1%	–	0,7%	–	0,4%	2,7%
Неутрофили 10 ⁹ /L	–	–	5,8	6,98	4,02	5,23
Лимфоцити %	10,5	17,3	18,2	23,4	29,9	34,4
Тромбоцити 10 ⁹ /L	83	67	83	124	112	173
Хемоглобин g/L	115	98	105	97	81	97
АЛАТ U/L	59	–	35	–	–	32
АСАТ U/L	77	–	53	–	–	18
ЛДХ U/L	373	–	–	233	–	239
Креатинкиназа – МВ U/l	0,5	–	0,9	–	–	–
Тропонин I	20,7	–	21,4	–	36,4	10,5
Общ белтък g/L	56	–	53	48	–	63
Албумин g/L	32	–	31	28	24	41
CRP mg/dL	13,47	7,66	7,66/23.01	4,09	–	1,19
Феритин ng/mL	630,5	–	–	–	–	318,2
Фибриноген g/L	5,0	4,8	–	–	–	–
D-dimer mg/L	–	4120,0	4154,0	1892,0 3-ти ден	–	1020,0
Прокалцитонин ng/ml	–	–	11,66 3-ти ден	5,6	–	0,39
Калий	3,8	–	2,8	2,7	3,7	4,6
Натрий	125	135	135	139	138	140

матика, задълбочаване на отоците, хипоалбуминемията и поддържане на септична температурна крива на фона на проведеното лечение, описано на фиг. 1, се обсъди и се прие вероятна диагноза мултисистемен възпалителен синдром при деца – MIS-C, асоцииран със SARS-CoV-2 инфекция. На четвъртия ден от пролежаването се изследваха antiSARS IgG и IgM антитела, както и IL-6. Установиха се повишени стойности на antiSARS IgG – 24,34 AU/mL (долна граница 10) и IL-6 – 43,83 pg/mL (0,0-6,4).

Направеният КТ на гръдна клетка и корем показва данни за двустранни минимални плеврални изливи с двустранни субателектатични и хиповентилационни промени тип „матово стъкло“, хепатомегалия, дистопичен десен бъбрек и наличие на свободно подвижна течност. Реактивни възпалителни изменения в апендикуларен израстък и мезентериален лимфаденит.



Фиг. 2 . КТ гръден кош

От проведена консултация с детски кардиолог и направена ЕхоКГ се установява сърдечно засягане с наличие на перикардит, умерена систолна дисфункция и белодробна хипертония, без перикарден излив. Умерена левокамерна систолна дисфункция, хипокинезия на преден и предно-септален сегмент на лява камера, както и на апикалния ѝ сегмент. Долногранични стойности на ДК функция. Леко до умерено повишено налягане в БА – белодробна хипертония. Добавена е терапия със Спиринолактон и Калинор пер ос.

Клиничните и параклиничните данни насочиха диагностичния план за т.нар. "цитокينوва буря" като причина за тежката клинична картина, характерна за MIS-C. Въпреки ранното приложение на Имуновенин 0,250 g/kg еднократно дневно, метилпреднизолон 2 mg/kg, заедно с вливането на хуман серум албумин 20%, нискомолекулярен хепарин и коригиране на диселектролитемията, се отчете подобрене в общото състояние едва на 7-ия ден от пролежаването. На десетия ден от престоя детето се изписа с овладяна клинична симптоматика и значително подобрени параклинични показатели.

ОБСЪЖДАНЕ

С прогресия на пандемията и новите мутации на вируса предстои да се наблюдават все повече пациенти, които проявяват MIS-C след реинфекция със SARS-CoV-2, както и такива, прекарали MIS-C, които ще се инфектират с нов щам на вируса. Имайки предвид, че често COVID-19 протича безсимптомно в детска възраст, в контекста на продължаващата пандемична обстановка е уместно MIS-C да се включва в диференциалнодиагностичен план при всяко трудно овладяващо се фебрилно състояние, дори без епидемиологично потвърждение за прекарана наскоро остра инфекция. Добра демонстрация за това е описаният клиничен случай, при който след прекарана преди една година COVID-19 инфекция и липса на епидемиологични данни за реинфекция, все пак се разгръща характерна картина на MIS-C.

С натрупването на повече опит с подобни пациенти, както и по-задълбоченото разбиране на патофизиологията на синдрома, системни кортикостероиди, интравенозен човешки имуноглобулин, имуномодулатори и аспириин се утвърдиха като ключови в лечението на ексцесивния имунен

отговор след COVID-19 инфекция, в комбинация с поддържащото лечение с глюкозо-солеви разтвори, вазопресори и нискомолекулен албумин.

Изследвания, проведени при 35 деца, на които е приложен интравенозен имуноглобулин (IVIg) показват, че той е полезен при лечението на пациенти с миокардит. Лечението с имуноглобулин, изглежда, е свързано с възстановяване на систолната функция на лявата камера [9]. Необходимо е да се има предвид, че след приложение на IVIg е редно живи ваксини да се избягват за приблизително 11 месеца. Освен това на пациента трябва да бъде поставена противогрипна ваксина, ако бъде изписан по време на грипния сезон. Отлагане на ваксинация срещу SARS-CoV-2 се препоръчва за около 90 дни след MIS-C и след пълно оздравяване [11].

Доказано е, че пациентите с повишени нива на провъзпалителни цитокини, включително IL-1, IL-6 и TNF- α , имат забавен отговор към IVIg, аспирин и стероидна терапия [7]. В тези случаи е препоръчително в схемите на лечение да се включат имуномодулиращи лекарства, като анакинра (блокатор на IL-1 рецептори), тоцилизумаб (IL-6 инхибитор) и инфликсимаб (анти-TNF- α).

За положително повлияване от приложената терапия се смята настъпване на трайно нормализиране на температурата за повече от 48 часа без прием на антипиретици, подобряване на клиничните симптоми. Проучване от Университета в САЩ – Бъфало Джейкълс, и Университетска болница в Ню Йорк, събирайки и преразглеждайки информация за деца с MIS-C предлагат критерии за оценка повлияването от проведената терапия. Критериите включват намаляване на възпалителните маркери (CRP, D-димери, феритин) за 3-4 дни, намаляване на нивата на сърдечни тропонини, понастоящем < 1,0 mg/ml, 48 часа без кислород и вазопресор, нормална ЕКГ, приемливи нива на антифактор-Ха, ако пациентът е изписан на еноксапарин, адекватен орален прием, контролирани симптоми на сърдечна недостатъчност при прием на медикаменти и подобрени ехокардиографски находки, включително подобрена функция на клапа/стена или нормализиране на коронарните артерии [10].

Въпреки натрупания опит медицинската общност все още среща затруднения в това да установи прогностични рискови фактори за развитието на MIS-C след прекарана COVID-19 ин-

фекция. За момента показателите на възпалителната активност служат за прогностичен белег за тежестта на протичане на мултисистемния възпалителен синдром, сред които нивата на CRP, прокалцитонин, интерлевкин-6, общ левкоцитен брой и др. Интерес предизвиква проучването на Карагол, което сочи, че процентът на циркулиращи незрели неутрофили също има съществена прогностична стойност по отношение на тежестта на разгръщане на мултисистемното възпаление. Стойности на незрелите неутрофили около $4.60 \pm 5.70\%$ са наблюдавани при деца с тежък MIS-C, изискващ инотропна поддръжка и интензивно лечение. Този метод е лесно достъпен, бърз, евтин и може да служи като скрининг за потенциално тежко протичащ MIS-C [12].

Навлизането на вирусните частици в сърдечната тъкан също води до освобождаване на цитокини. Освен ендотелно увреждане се наблюдава и директно увреждане на миокарда. Ендотелните увреждания се разпознават по повишени нива на фактора на Фон Вилебранд (vWF) в кръвния поток. Скорошно проучване сочи, че разтворимият тромбомодулин е не само маркер за увреждане на ендотела, но и прогностичен индикатор. От друга страна, увреждането на миокарда се характеризира с повишени нива на тропонин Т (TnT) и N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид (NT-proBNP) при тези пациенти. Ендотелното увреждане може да доведе до образуването на САAs (церебрална амилоидна ангиопатия), състояние, при което протеини, наречени амилоид, се натрупват по стените на артериите в мозъка. САА увеличава риска от инсулт, причинен от кръвене и деменция), докато директното увреждане на миокарда може да причини миокардит, както е документирано при пациенти с MIS-C. Много от тези характеристики корелират силно с KD, за които САAs при младите са типични [7].

Към момента, все още липсват дефинитивни маркери за прогнозиране кои деца ще са по-предразположени към развитието на такъв инфламаторен отговор, след прекарана остра COVID-19 инфекция. Демографски MIS-C се наблюдава често при деца между 5 и 14 г. (с медианна възраст 8.4 г.), с лека преобладаваща за момчета (54%), както е и в описания случай [13]. С оглед на демографските данни за MIS-C, би могло целенасочено да се проследяват деца, които влизат в тази група след прекарана остра инфекция.

С навлизането на ваксинацията срещу SARS-CoV-2 при деца възниква въпросът дали ваксина-та, освен за защитата от тежко протичаща остра COVID-19 инфекция, би могла да профилактира развитието на MIS-C, или поне да намали тежест-та на протичането му. Ваксинната ефективност за защита за развитието на MIS-C при двудозовия режим на Pfizer-BioNTech ваксината при юноши все още не е оценена. Въпреки това в научната литература се откриват съобщения от едноцен-трови проучвания, които показват обещаващи резултати. Демонстративно е клиничното наблю-дение от юли 2021-декември 2021 от САЩ на Zambrano et al., при което сред 102 MIS-C пациен-ти и 181 хоспитализирани контроли ефективност-та на две дози от Pfizer-BioNTech срещу развитие-то на MIS-C е 91% (95% CI 78%-97%). Всички 38 MIS-C пациенти, нуждаещи се от интензивно ле-чение и инотропна поддръжка, са неваксинирани.

Към момента няма описани данни за рецидив на MIS-C при повторна COVID-19 инфекция [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С изменение на щамовете на вируса вероятно ще се изменят и характеристиките на протичане на MIS-C. Остава ключово ранното поставяне на диагноза и навременното започване на лечение за максимално бързо овладяване на възпалител-ния отговор и избягване на възможни усложнения. Дългосрочното проследяване на тези пациенти също е обект на интердисциплинарна колаборация между педиатри, детски кардиолози, пулмолози и ревматолози.

С оглед липсата на категорични прогностични белези за развитието на потенциален мултисис-темен възпалителен синдром при деца след пре-карана COVID-19 инфекция, профилактиката на заразата остава най-добрата практика за избяг-ване на това потенциално животозастрашаващо състояние. Все повече данни сочат, че ваксинаци-ята срещу SARS-CoV-2 при деца може да служи не само за профилактика на тежко протичане на острата инфекция, но и за защита от тежко проти-чащия MIS-C.

Библиография

- Masters PS. The Molecular Biology of Coronaviruses. *Adv Virus Res* 66 (2006) 66:193-292. doi: 10.1016/S0065-3527(06)66005-3.
- Rothe C, Schunk M, Sothmann P et al. Transmission of 2019- Ncov Infection From an Asymptomatic Contact in Ger- many. *N Engl J Med*, 2020, 382(10):970-1. doi: 10.1056/NE- JMc2001468.
- Zimmermann P, Curtis N. Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infec- tions. *Arch Dis Child*, 2021;106:429-439.
- Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 April 17, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
- Characteristics and Outcomes of US Children and Adoles- cents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. 2021 Mar 16; 325(11): 1-14. Published online 2021 Feb 24. doi:10.1001/ jama.2021.2091.
- Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Adoles- cents (MIS-C) under the Setting of COVID-19: A Review of Clinical Presentation, Workup and Management. 2021 Jun 20. doi: 10.1177/11786337211026642.
- The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involve- ment of the chemokine/chemokine-receptor system. 2020 May 11. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.003.
- Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360>.
- COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol*, 2020 May 23: 101232. doi: 10.1016/j. ppedcard.2020.101232.
- The Children's Hospital of Philadelphia. Multisystem Inflamma- tory Syndrome (MIS-C) – Discharge Instructions and Follow-up Plan – Clinical Pathway: Emergency, ICU and Inpatient. The Children's Hospital of Philadelphia; 2020. [www.chop.edu/clin- ical-pathway/multisystem-inflammatory-syndrome-mis-c-dis- charge-instructions-and-follow-plan](http://www.chop.edu/clinical-pathway/multisystem-inflammatory-syndrome-mis-c-dis- charge-instructions-and-follow-plan).
- Karagol C, Tehci AK, Gungor A et al. Delta neutrophil index and C-reactive protein: a potential diagnostic marker of mul- tisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) with COVID-19. *Eur J Pediatr*, 2022 Feb;181(2):775-781. doi: 10.1007/s00431-021-04281-y.
- Harahsheh AS, Sharron MP, Bost JE et al. Comparison of First and Second Wave Cohorts of Multisystem Inflamma- tory Disease Syndrome IN Children. *Pediatr Infect Dis J*, 2022, 41(1), e21-e25. doi: 10.1097/INF.0000000000003388).
- Farooq A, Alam F, Saeed A et al. Multisystem Inflamma- tory Syndrome in Children and Adolescents (MIS-C) under the Setting of COVID-19: A Review of Clinical Presenta- tion, Workup and Management. *Infect Dis (Auckl)*, 2021 Jun 20;14:11786337211026642. doi:10.1177/11786337211026642.
- World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19: Scientific Brief. 2020. Available at: [https://www.who.int/publications-detail/ multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and- adolescents-with-covid-19](https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and- adolescents-with-covid-19) (Accessed on May 17, 2020).
- Zambrano LD, Newhams MM, Olson SM et al. Overcoming COVID-19 Investigators. Effectiveness of BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) mRNA Vaccination Against Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among Persons Aged 12- 18 Years United States, July-December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2022 Jan 14;71(2):52-58. doi: 10.15585/ mmwr.mm7102e1.

ЕРИТЕМА МУЛТИФОРМЕ КАТО ИЗРАЗ НА МИКОПЛАЗМЕНА ИНФЕКЦИЯ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ

К. Атанасов, Ю. Димитрова, И. Цочева

Отделение по педиатрия, УМБАЛСМ "Н. И. Пирогов" – София

ERYTHEMA MULTIFORME AS AN EXPRESSION OF MYCOPLASMA INFECTION IN CHILDHOOD

K. Atanasov, Y. Dimitrova, I. Tsocheva

Department of Pediatrics, UMHATEM "N.I. Pirogov" – Sofia

Резюме

Мycoplasma pneumoniae (MP) е облигатен паразит, един от най-честите причинители на пневмония, придобита в обществото (ППО), трахеобронхит във възрастта 5-20 години. Заедно с Chlamydomphila pneumoniae и Legionella pneumophyla формира групата причинители на т.нар. първична атипична пневмония. Значимо предимство пред останалите бактериални патогени е липсата на клетъчна стена, което обуславя невъзприемчивост към антибактериални средства от бета-лактамна група, както и слаб постинфекциозен имунен отговор. Описани са и редица извънбелодробни прояви на инфекцията – засягане на ЦНС (енцефалит), кожата (уртикария, еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсън), хемопоезата (хемолитична анемия, тромбоцитопения), опорно-двигателния апарат (артрит, рабдомиолиза), бъбречната (остър гломерулонефрит) и чернодробната функция (остър хепатит). Представяме клиничен случай на дете в предучилищна възраст, презентиращо се с генерализиран обрив по типа на еритема мултиформе и доказана серологично в хода на хоспитализацията остра микоплазмена инфекция. Случаят илюстрира една от разнообразните клинични прояви на патогена, често налагащи насочено диференциалнодиагностично търсене.

Ключови думи: Mycoplasma pneumoniae, еритема мултиформе

Abstract

Mycoplasma pneumoniae (MP) is an obligate parasite, one of the most common causes of community-acquired pneumonia (CAP) and tracheobronchitis in 5-20-year-old people. Together with Chlamydomphila pneumoniae and Legionella pneumophyla it forms the group of causative agents of the so-called primary atypical pneumonia. A significant advantage over other bacterial pathogens is the lack of cell wall, which causes resistance to antibacterial agents from the beta-lactam group, as well as weak post-infectious immune response. A number of extrapulmonary manifestations of the infection have been described – involvement of the CNS (encephalitis), skin (urticaria, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome), hematopoiesis (hemolytic anemia, thrombocytopenia), musculoskeletal system (arthritis, rhabdomyolysis), the renal (acute glomerulonephritis) and liver functions (acute hepatitis). We present a clinical case of a preschool child presenting with a generalized rash of the type of erythema multiforme and serologically proven in the course of hospitalization acute mycoplasma infection. The case illustrates one of the various clinical manifestations of the pathogen, often requiring targeted differential diagnostic approach.

Key words: Mycoplasma pneumoniae, erythema multiforme

ВЪВЕДЕНИЕ

Терминът „микоплазма“ произлиза от гръцкото „mykos“ – гъба, и „plasma“. Представителите се отличават с нищожни в микробиологичен аспект размери (по-малко от 5% от обема на останалите бацили) и липса на клетъчна стена, което ги прави резистентни на най-често използваните антибактериални средства, с резултат – изява на множество разнообразни клинични симптоми. Изложеното, заедно с произтичащите от това ограничени метаболитни и биосинтетични функции, допринася за много от биологичните им характеристики, сред които паразитният начин на живот, твърде строгите изисквания за културално доказване и частичният имунен отговор.

Патогените са идентифицирани микроскопски през първата половина на 20-и век от болни от бронхопневмония с по-особено (атипично) клинично протичане и са наречени на откривателя си (агент на Eaton) [2].

В епидемиологичен аспект е характерно целогодишно спорадично разпространение с възможни епидемични взривове. Редица японски проучвания доказват, че инфекцията е по-честа през топлите месеци, като наблюдават и на нарастващата резистентност на причинителя към макролиди – израз на неговия полиморфизъм. МР е отговорен за 20-40% от ППО в условията на епидемия, с възможен пик до 70% при изолирани общества. Въпреки това поради често неспецифичната клинична презентация, сходна с други „типични“ причинители на ППО, сравнително лекото протичане на инфекцията и липсата на общодостъпни методи за изолиране на причинителя често инфекцията остава неразпозната [2].

Редица проучвания свързват МР с развитие на аутоимунитет, което може да обясни характерните извънбелодробни прояви на инфекцията, сред които най-значими са неврологичните, нефрологичните и кожните [4]. Още повече, при МР инфекция са изолирани и други копатогени, вкл. *S. ruogenes* и *Neisseria meningitides*. Това може да се обясни с имunosупресивния ефект и едновременната промяна във флората на дихателните пътища поради наличието на *M. pneumoniae* [4].

Най-засегнати от МР инфекция са децата в училищна възраст и подрастващите, но МР е изолирана както в кърмаческа, така и в напреднала възраст [1]. Основен начин за трансмисия

е въздушно-капковият, като обикновено след инкубационен период от 2 до 4 седмици се развива фебрилно-интоксикационен синдром, леки до умерени респираторни прояви – фарингит, трахеобронхит [4].

За деца във възрастта 5-15 години характерно усложнение е бронхопневмонията, като до 25% от пациентите развиват извънбелодробни прояви на инфекцията. Последните могат да изпъкват на преден план в клиничната картина, дори при липса на респираторни симптоми [4].

Такива са и нашите наблюдения при конкретен клиничен случай. За основен патогенетичен фактор се смята наличието на кръстосана реактивност между антигени на МР и човешки антигени.

Сред най-характерните и тежки екстрапулмонални усложнения са неврологичните – асептичен менингит, менингоенцефалит, определящи до голяма степен смъртността при МР инфекция. Други значими прояви са: хематологични – аутоимунна хемолитична анемия, тромбоцитопения, ДИК синдром; гастроинтестинални – горно- и долнодиспептичен синдром; нефрологични – мембранопрролиферативен гломерулонефрит; ревматологични – миалгии, артралгии, полиартрити [2, 4].

Установена е и асоциация между МР и детската астма. Biscardi et al. доказват, че значителна част от екзацербациите на астма възникват поради вметната МР инфекция, като патогенът е доказан при 50% от пациентите с първи астматичен пристъп [5].

Обектът на настоящото изложение е пример за кожна манифестация на МР инфекция – еритема мултиформе, която е необходимо да се диференцира от други характерни прояви – синдрома на Стивънс-Джонсън и токсичната епидермална некролиза [7].

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Касае се за момиче на 5-годишна възраст, с неусложнена преморбидна анамнеза. С редовно проведени имунизации, съгласно ИК на Република България. Детето е с установена алергия към продукти от краве мляко, изразяваща се с обрив (установени IgE total > 650 IU/mL). Фамилно обременена за алергични заболявания – сестра с полиалергия.

Детето постъпва в Отделението по педиатрия на УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ с токсико-инфекцио-

зен синдром – отпаднаост, фебрилитет до 38,5° С, болки в гърлото, чувство за задух и генерализиран обрив с давност 2 дни. По данни на майката и съпътстваща документация предният ден е приложен кортикостероид мускулно и е проведено лечение с антихистамин и диетичен режим, но без подобрение. Родителите съобщават за консумация на лешников крем и млечни продукти в деня на поява на обрива.

От физикалния статус се установява генерализиран макуло-папулозен обрив, изразяващ се с таргетни лезии – набелязан червено-виолетов център с избледняваща розово-червена периферия, оградена с еритемен пръстен, силно сърбящ, на места конfluиращ (фиг. 1). От останалия статус – периорбитален оток.

От параклиничните изследвания не се установяват маркантни изменения, незначително повишен CRP – 0.86 mg/dL, нормални стойности на левкоцити, еозинофили и моноцити.

Въпреки своевременното парентерално кортикостероидно лечение в доза 2 mg/kg, витамин С, калциев глюконат не се отчете бързо подобрение в кожния статус, детето продължи да бъде фебрилно до 38,2° С. Към терапията се добави антихистамин и се обсъди възможност за неалергична етиология на обрива.

Детето се консултира с УНГ специалист, който отхвърли наличие на възпалителни промени на горните дихателни пътища, и токсиколог, който изрази съмнение за инфекциозна генеза на обрива.

Поради характерния обрив, рефрактерен на противоалергична терапия, и изразения токсико-инфекциозен синдром се изследва серологичен титър за антитела за *Mycoplasma pneumoniae*, които дадоха положителен резултат за IgM – 2.44 Ratio (норма до 0,90), IgG – 0.04 Ratio (до 0,90), което потвърждава наличие на прясна инфекция.

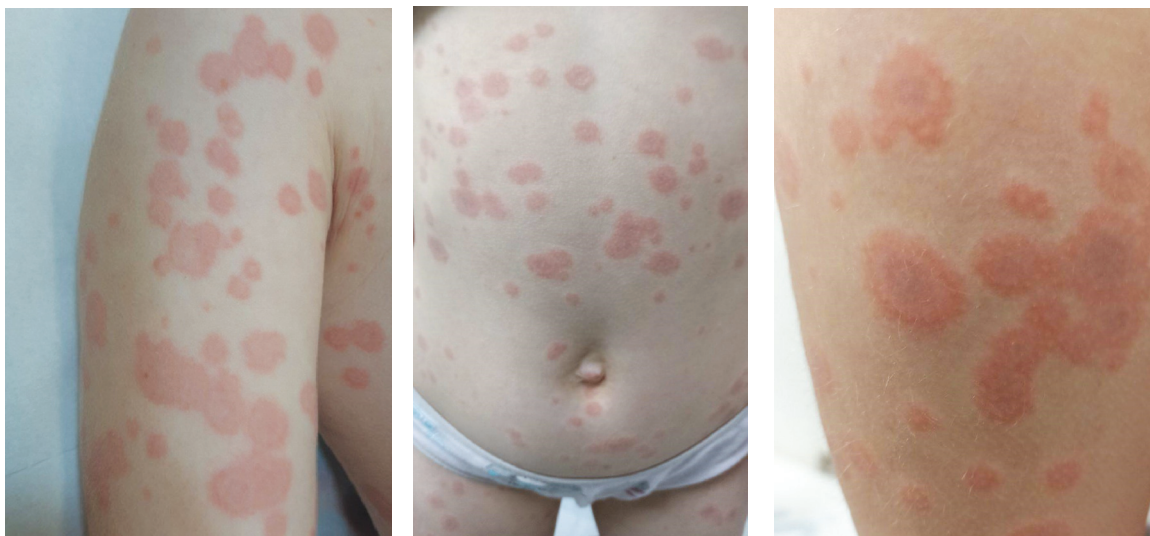
След проведен тридневен курс на лечение детето се изписа с намалели обривни единици, с терапия за дома с Кларитромицин за 10 дни.

ОБСЪЖДАНЕ

Сред научните среди е изградено схващането, че при повечето МР инфекции не се налага антибактериално лечение с оглед на сравнително лекото протичане, самоограничаването на инфекцията и често смесената бактериална флора. Въпреки това някои проучвания подчертават ползата от приложението на макролиди за съкращаване на периода на боледуването и ограничаване на заболяемостта. От групата на макролидите азитромицинът постига най-ефективна минимална инхибираща концентрация, с очакван добър комплаенс поради еднократно дневното му приложение. На заден план остават тетрациклините и хинолоните, които се избягват в детската възраст [2, 3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При всеки обрив, съчетан с фебрилитет, е редно наред с типичните често срещани обривни



Фиг. 1. Обрив – ден 1

вирусни инфекции да се обсъди и микоплазмена. Тя може да се изяви освен с описаните лезии и със синдрома на Стивънс-Джонсън – обширни макуло-папулозни единици, с еволюция към були, и кожно-лигавично засягане. Други етиологични нокси, асоциирани с еритема мултиформе, са херпес симплекс и прием на антибиотици (пеницилини, сулфонамиди и др.) [2, 7].

Описаният клиничен случай показва характерна извънбелодробна проява на МР инфекцията и нуждата от насочено диференциалнодиагностично мислене в тази насока.

Библиография

1. Waites KB, Xiao L, Liu Y et al. Mycoplasma pneumoniae from the Respiratory Tract and Beyond. Clin Microbiol Rev, 2017;30(3):747-809. doi:10.1128/CMR.00114-16.
2. Saraya T. Mycoplasma pneumoniae infection: Basics. J Gen Fam Med, 2017;18(3):118-125. doi:10.1002/jgf2.15.
3. Morozumi M, Takahashi T, Ubukata K. Macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae: characteristics of isolates and clinical aspects of community-acquired pneumonia. J Infect Chemother, 2010;16:78-86.
4. Kashyap S, Sarkar M. Mycoplasma pneumonia: Clinical features and management. Lung India, 2010;27(2):75-85. doi:10.4103/0970-2113.63611.
5. Biscardi S, Lorrot M, Marc E et al. Mycoplasma pneumoniae and asthma in children. Clin Infect Dis, 2004; 38(10):1341-6.
6. File TM Jr, Tan JS, Plouffe JF. The role of atypical pathogens: Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, and Legionella pneumophila in respiratory infection. Infect Dis Clin North Am, 1998 Sep; 12(3):569-92, vii.
7. Heinze A, Tollefson M, Holland KE, et al. Characteristics of pediatric recurrent erythema multiforme. Pediatr Dermatol, 2018;35(1):97-103.

БОЛЕСТ НА АЛЦХАЙМЕР – ЕТИОЛОГИЯ И ЛЕЧЕНИЕ

Ст. Иванова¹, П. Атанасов², Д. Обрешкова¹, М. Чанева²

¹Катедра по фармацевтична химия и фармакогнозия, Факултет по фармация, МУ – Плевен

²Клиника по вътрешни болести, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов” – София

ALZHEIMER'S DISEASE – ETIOLOGY AND TREATMENT

St. Ivanova¹, P. Atanasov², D. Obreshkova¹, M. Chaneva²

¹Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy MU – Pleven

²Clinic of Internal Diseases, UMHATEM “N. I. Pirogov” – Sofia

Резюме

Болезтта на Alzheimer като хронично прогресивно невродегенеративно заболяване, при което появата на амилоидни плаки и неврофибриларни възли води до загуба на холинергични неврони в базалните ядра на мозъка и предизвиква разстройство на висшите корови функции, е все по-тревожно поради големия възрастов диапазон на пациентите и немалкия им брой. Актуалността и нарастващото значение на разработването на нови ефективни средства за превенция и за забавяне на прогресирането на заболяването се обуславя от: непрекъснато увеличаване на честотата на болестта, голям брой рискови фактори, засягане на различни участъци в кората на главния мозък, разнообразие на патогенетични механизми на невронална дегенерация, хетерогенна клинична картина, изразяваща се в когнитивен дефицит, намаляване на способността за обучение, поведенчески и функционални нарушения и тотален разпад на интелекта и психическата дейност, продължителност на заболяването.

Ключови думи: болест на Alzheimer, лекарствена терапия при невродегенеративното заболяване, лекарствени продукти, антиневрофибриларни, противовъзпалителни, антиоксидантни, невротрофични, невропротективни, вазоактивни, холинергични, антиамилоидни

Abstract

Alzheimer's disease, as a chronic progressive neurodegenerative disorder, in which the appearance of amyloid plaques and neurofibrillary tangles leads to loss of cholinergic neurons in the basal nuclei of the brain and causes disruption in the higher cortical functions, is now increasingly alarming, taking into consideration the wide age range and the high number of affected patients. The significance and the growing need for developing new efficient medications for prevention and slowing the progression of the disease is determined by the continuous increase in the frequency of the illness, the high number of risk factors, affecting different areas of the cerebral cortex, the different pathogenetic mechanisms of neural degeneration, the heterogeneous clinical presentation, consisting of cognitive deficiency, learning disability, functional and behavioral disorders and total breakdown of the intellectual and mental function, and duration of the disease.

Key words: Alzheimer's disease, drug therapy for neurodegenerative disease, medication, anti-neurofibrillary, anti-inflammatory, antioxidant, neurotrophic, neuroprotective, vasoactive, cholinergic, anti-amyloid

Класическият терапевтичен подход при болест на Alzheimer е компенсаторната терапия чрез обратими инхибитори на ацетилхолинестеразата: Galantamine, Donepezil, Rivastigmine, които чрез

потискане на разпадането на интрасинаптичния невротрансмитер ацетилхолин повишават възможността за провеждане на сигнали към постсинаптичните холинергични неврони. При болест-

та на Alzheimer основен рисков фактор е напредналата възраст. Доказани рискови фактори са: генетична предиспозиция, анамнеза за Alzheimer и синдром на Даун при родственици, болест на Parkinson, оксидативен стрес, депресия, епилепсия, мигрена, хипотиреоидизъм [3], мозъчна травма, мозъчно възпаление [5], нарушения в кръвно-мозъчната бариера, високи нива на диастолното налягане [6], хиперхолестеролемия, атеросклероза [7], атриална фибрилация, диабет тип 2, туморни процеси, женски пол, бременност в късна възраст, наднормено тегло, увеличено съдържание на Fe^{3+} в организма и на Al^{3+} в питейната вода, намалени нива на глутатион, злоупотреба с алкохол и тютюнопушене [3, 8]. Според амилоидната хипотеза процесът на амилоидогенеза [9] – синтез на невротоксични [10] екстрацелуларни агрегати от β -амилоидни протеини ($A\beta$) се обуславя от: 1) мутация E693 δ на гена за аполипопротеин E в хромозома 19 [11]; 2) мутации в хромозома 21 на гена за амилоид-прекурсорния протеин (APP), срещащ се в 3 форми: APP695, APP751 и APP770 [12]; 100 мутации на гена за пресенилин 1 (съдържа 467 аминокиселини) в хромозома 14, по-важни от които са: F1, G183V, L85P, L113P, L166P, P117L, P117S, R352 [13] и на гена за пресенилин 2 (съдържа 448 аминокиселини) в хромозома 1 [14].

От алелите $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ и $\epsilon 4$ на гена за аполипопротеин E, $\epsilon 3$ се унаследява с най-голяма честота сред популацията, а $\epsilon 4$ е основният генетичен фактор, обуславящ развитието на сенилния тип на Alzheimer. Рискът от развитие на заболяването е 10% без алел $\epsilon 4$, 30% с един алел $\epsilon 4$, над 30% с два алела $\epsilon 4$ [15]. Мутациите в гена за APP настъпват в $A\beta$ -последователността; до мястото на действие на β -секретазата (memapsin 2); до мястото на действие на трансмембранната протеаза γ -секретеза [16], изградена от субединиците пресенилин 1, пресенилин 2 [17] и лимитиращите ги клетъчни фактори: протеините никастрин (хромозома 1), Aph 1 и Pen 2 [18].

Пресенилин 2 отговаря за прояви на болестта при пациенти на възраст от 40 г. до 90 г. [15]. През 1995 г. е открито, че свързаните с фамилната болест на Alzheimer мутации в двата пресенилинови гена стимулират протеолизата на APP, чрез което се увеличава количеството на $A\beta_{42}$ -пептидите спрямо $A\beta_{40}$ -пептидите. Пресенилините не притежават протеазна активност, но необходимостта им за γ -секретазната активност се потвърждава

от факта, че липсата на пресенилин 1 силно намалява продукцията на $A\beta$ -пептиди, а липсата на пресенилини 1 и 2 напълно елиминира активността на ензима γ -секретеза.

Едновременната експресия на гените за пресенилините и за лимитиращите ги клетъчни фактори обуславя увеличаване на γ -секретазната активност, в резултат от образуването на биологичноактивната форма на пресенилините, която е ендопроотеолитично формиран хетеродимер от асоциирани N- и C-терминални фрагменти с дълъг полуживот. Липсата на експресия на гена дори само за един от лимитиращите клетъчни фактори потиска ендопроотеолизата на пресенилините [18].

Други рискови фактори са мутации на гените за: 1) фактора на възпалението интерлевкин 6 (IL-6) (хромозома 1); 2) инхибитора на липидната пероксидация: трансферин C2 (хромозома 3); 3) азотен оксид синтетаза (хромозома 7); 4) $\alpha 1$ -антихимоотрипсин (хромозома 14) [19]; 5) факторите, разграждащи $A\beta$ -пептидите [20]: неприлизин (мембранен гликопротеин) (хромозома 3) [21], инсулин-разграждащ ензим (хромозома 10) [22], $\alpha 2$ макроглобулин (хромозома 12); ангиотензин-конвертиращ ензим (хромозома 17) [23].

В основата на патогенезата при болестта на Alzheimer е прогресивното акумулиране на интраневронални $A\beta$ -пептиди [24] и екстраневронални $A\beta$ -олигомери в амилоидни плаки. С напредването на болестта невродегенеративните промени се разпростират по закономерен начин в дискретни кортикални региони и в специфични субкортикални структури [25], като най-често са засегнати мозъчната кора и хипокамът и това корелира с прогресиращото развитие на когнитивните нарушения [23]. Формирането на плаки следва в обратен ред процеса на миелинизация на главния мозък. Броят им е най-голям в темпоралния и окципиталния дял и най-малък – във фронталния и лимбичния кортекс [26].

Екстрацелуларните сенилни плаки [27] в мозъка са сферични структури, изградени от аморфна сърцевина от токсични [10] $A\beta$ -пептидни олигомери, състоящи се от 39-42 аминокиселини. $A\beta$ -пептидите са заобиколени от активирани астроцити, пролиферирали микроглиални клетки, телца на Hirano, анормални дистрофични невритни разраствания и аксони [28].

Изучаването на последователността на аминокиселините в $A\beta_{42}$ -пептидите позволи уточня-

ването на техния прекурсор – APP. Анормалното разграждане на APP води до образуване на A β ₄₂-пептиди, които участват в амилоидогенезата.

Трансмембраният APP се разгражда протеолитично от интрамембранните ензими: протеазите α -, β - и γ -секретазата. α -секретазата се активира от протеинкиназа C. При неамилоидогенния метаболизъм APP се разкъсва от α -секретазата до карбокситерминален фрагмент (C 87), от който γ -секретазата отцепва по-къси, разтворими нетоксични пептиди. При патологична β - γ хетерогенна протеолиза *in vivo*, β -секретазата обуславя N-терминално разкъсване на APP до екстрацелуларен N-терминален фрагмент и трансмембранен интрацелуларен C-терминален фрагмент (C 99), който се подлага от γ -секретазата на деградация до интрацелуларна амилоидна част и невротоксични лепливи амилоидни пептиди: 90% A β ₄₀-пептиди и 10% A β ₄₂-пептиди [29].

Повишените нива на токсични разтворими A β ₁₋₄₂-олигомери [10] предизвикват нарушаване на структурата на мембрания липиден бислой, промяна на йонния транспорт през клетъчните мембрани [30], оксидативно модифициране и денатурация и инактивация на клетъчни протеини, в резултат на което се ускорява агрегацията на A β -пептидите [31]. В резултат на окисление разтворимите A β -пептиди се превръщат в агрегати [32]. A β ₄₂-олигомерите в най-висока степен се агрегират в амилоидни плаки и са по-токсични от A β ₄₀-пептидите [29, 33]. Окислението на аминокиселината L-Methionine е най-важен фактор за невротоксичността на A β -пептидите [34]. Фосфорилирането на остатъци от APP е свързано с натрупване на интраневронални невротоксични A β -пептиди [25]. Ацетилхолинестеразата чрез периферни центрове ускорява натрупването и агрегацията на A β ₁₋₄₂-олигомери, поради което амилоидни плаки, съдържащи в ядрата си висока концентрация на ацетилхолинестераза, са много по-токсични от плаки, в които ензимът не е включен [35]. Засилването на синтеза, олигомеризацията и агрегацията на невротоксични A β ₄₂-олигомери в сенилни плаки води до следната каскада от патологични невродегенеративни промени [36]: 1) невровъзпалителни реакции и невроимунна дисфункция; 2) амилоидна ангиопатия – отлагане на A β -пептиди в лептоменингеалните и повърхностните кортикални кръвоносни съдове, водещо до изменения в мозъчната хемодинамика

и ендотелна мозъчносъдова дисфункция; 3) невротрансмитерни смущения [37]: увреждане на невротрансмитерни системи: норадренергична, допаминергична, глутаматергична, аденозинергична, и понижени концентрации на норадреналин, серотонин, соматостатин, γ -аминомаслена киселина, неuropeпид Y и субстанция P [3].

Амилоидните агрегати предизвикват следните патологични промени [38]: 1) стимулират хиперфосфолирирането на тау-протеина (τ) [39] и формирането на неврофибриларни възли [40] и водят до деструкция на микротубулите [41]; 2) увеличават митохондриалната дисфункция [42]; 3) повишават микроглиалната пролиферация [43] и засилват възпалителните процеси; 4) индуцират синтеза на водороден пероксид, който под влияние на медни йони (Cu²⁺) води до синтез на A β -пептиди и свободни радикали и до окисление на протеини и ДНК [44]; 5) индуцират експресията на азотен оксид синтазата [38] и увеличават нивата на супероксидните радикали, които предизвикват липидна пероксидация [31, 44].

Невродегенеративните промени водят до невронална дистрофия и смърт (апоптоза), като началният етап се предизвиква от нарушаване на фосфолипидния мембранен бислой под действие на A β -пептиди, акролеин и 4-хидрокси-2-ноненал. Апоптозата на невроните в главния мозък се индуцира чрез следния механизъм: допаминовият дефицит причинява свръхактивност на възбудните глутаматергични неврони в субталамичното ядро и инфлукс в неврона през митохондриалните канали на калциеви йони, проапоптозни фактори и цитохром C [45]. Невродегенеративните промени под действие на A β -агрегатите обхващат прогресивно съседни нервни окончания и предизвикват: 1) аномалии в цитоскелета; 2) увреждане на аксонални окончания; 3) дисфункция на синапси [46] и дендрити [19]; 4) загуба на синапси [47] (80 пъти по-бърза от тази при нормалното стареене [23]), загуба на дендрити [1] и аксони [25]. Невродегенерацията обуславя засилване на паметовия дефицит [40], поведенческите нарушения и деменцията [27].

В табл. 1, 2 и 3 изброяваме някои от най-често прилаганите лекарствени продукти при лечение на заболяването.

Новите изследвания са насочени към елиминиране на един от факторите, причиняващи болестта на Alzheimer – амилоидните плаки, пред-

Таблица 1. Холинергични средства и антагонисти на NMDA-рецепторите

1.	Обратими инхибитори на ацетилхолинестеразата	Galantamine (Nivalin), Donepezil (Aricept), Rivastigmine (Exelon)
2.	Алостерични модулатори на никотиновите ацетилхолинови рецептори	Galantamine
3.	Ацетилхолинтрансферазни активатори	Dehydrolipoic acid
4.	Прекурсори на ацетилхолин	Choline alfoscerate
5.	Антагонисти на NMDA-рецепторите	Memantine

Таблица 2. Антиамилоидни средства

I. Инхибитори на синтеза на Аβ-пептиди		
1.	Инхибитори на β-секретазата	Ibuprofen, Indomethacin
2.	Инхибитори на γ-секретазата	Avagacestat, Begacestat, Semagacestat
3.	Модулатори на γ-секретазата	R-Flurbiprofen (Tarenflurbil), Imatinib (Gleevec)
4.	Инхибитори на γ-секретазата-активиращия протеин	Imatinib (Gleevec)
5.	Инхибитори на синтеза на амилоид-прекурсорния протеин	Phenserine
6.	Активатори на α-секретазата	Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin, 17β-Estradiol, Etazolate
II. Инхибитори на Аβ-агрегацията		
Tramiprosate (Alzhemed)		
III. Стимулатори на разраждането на Аβ-пептиди		
1.	Стимулатори на Аβ-разраждащия ензим неприлизин	Imatinib (Gleevec)
2.	γ-PPAR агонисти	Pioglitazone, Rosiglitazone
IV. Имунотерапия		
1.	Ваксини срещу Аβ-пептидите	AN1792-8
2.	Моноклонални антитела	Bapineuzumab, Gantenerumab, Ponezumab, Solanezumab

Таблица 3. Антиневрофибриларни, противовъзпалителни, антиоксидантни, невротрофични, невропротективни и вазоактивни средства

I. Антиневрофибриларни средства		
1.	Стабилизатори на микротубулите	Epothilone]
2.	Каспазни инхибитори	Per 419 (инхибитор на каспаза 6)
3.	Блокери на фосфорилирането на тау-протеина (τ)	
3.1.	Инхибитори на L-Тирозин-киназите	Imatinib (Gleevec), Dasatinib, Masitinib mesilate, Memantine, Valproic acid, литиеви соли
3.2.	Стимулатори на протеин-фосфатазите	Sodium selenate
4.	Инхибитори на агрегацията на тау-протеина	Methylthionium chloride
II. Митохондриални протектори		
Latrepidine (Dimeboline)		
III. Противовъзпалителни средства		
1.	Нестероидни противовъзпалителни средства	Ibuprofen, Diclofenac, Indomethacin, Nimesulide, Refecoxib
2.	γ-PPAR (пероксизома пролифератор-активиращ рецептор) агонисти	Pioglitazone, Rosiglitazone
3.	Инхибитори на тумор-некротичния фактор-α	Etanercept (Enbrel)
4.	Антихиперлипидемични	Lovastatin, Simvastatin
IV. Антиоксиданти		
Curcumine, Ginkgo biloba, Melatonin, Coenzyme Q10, Idebenone, Decylubiquinone, Mito Q, Vitamin E, Selegiline		
V. Невротрофични		
Cerebrolysin		
VI. Невропротективни		
Piracetam		
VII. Вазоактивни		
Nicergoline (Sermion)		

ставяващи агрегати от β-амилоидни пептиди (Аβ), образувани в резултат от действието на ензима γ-секретазата. Инхибирането или модулирането на γ-секретазата води до предотвратяване на натрупването на амилоидни плаки.

Свободнорадикалните процеси увреждат биомакромолекулите: протеини, липиди, нуклеино-

ви киселини – дезоксирибонуклеинова киселина (ДНК) и рибонуклеинова киселина (РНК), чрез което възпрепятстват предаването на вътреклетъчните сигнали и водят до увреждане и апоптоза на нервните клетки.

Перспективна терапевтична тенденция е мулти-таргетната терапия чрез съединения с потенциални свойства за едновременно повлияване на патогенетичните механизми на болестта.

В тази насока интерес представлява проучването на Galantamine и други продукти с ниска токсичност и свойства да инхибират ацетилхолинестеразата и γ -секретазата и да притежават радикал-свързваща активност, както и на редица вещества предимно с природен произход, притежаващи фармакологична и антиоксидантна активност. Продължават проучванията за повишаване на фармакологичния ефект чрез комбиниране на ацетилхолинестеразни инхибитори с потенциални синергисти.

Превенцията на невродегенеративните заболявания може да се постигне при използване на редица продукти, включващи в състава си субстанции с антиоксидантен и противовъзпалителен ефект. Тенденцията е в борбата със заболяването да се включат не само лекарства, но и хранителни добавки.

Библиография

1. Knobloch M, Mansuy IM. Dendritic spine loss and synaptic alterations in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*, 2008, 37(1), 73-82.
2. Николова И, Данчев Н, Ламбов Н, Грудева В. Невродегенеративни заболявания в гериатрията – възможности на съвременната фармакотерапия. *Клинична хомеопатия*, 2010, 1(1), 3-6.
3. Ламбев Ив, Бояджиева Н. *Фармакология*. София, АРСО, 2009.
4. Danchev N, Nikolova I. Pharmacological treatment of cognitive impairments in Alzheimer's disease. *Autonomic Autocoid Pharmacol*, 2006, 26(1), 46-49.
5. Casoli T, Di Stefano G, Baliotti M et al. Peripheral inflammatory biomarkers of Alzheimer's disease: the role of platelets. *Biogerontol*, 2010, 11(5), 627-633.
6. Tsigoulis G, Alexandrov AV, Wadley VG et al. Association of higher diastolic blood pressure levels with cognitive impairment. *Neurol*, 2009, 73(8), 589-595.
7. Solomon A, Kivipelto M, Wolozin B et al. Midlife serum cholesterol and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decades later. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2009, 28(1), 75-80.
8. Aliev G, Obrenovich ME, Reddy VP et al. Antioxidant therapy in Alzheimer's disease: theory and practice. *Mini Rev Med Chem*, 2008, 8(13), 1395-1406.
9. Karran E, Mercken M, De Strooper B. The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(9), 698-712.
10. Cizas P, Budvytyte R, Morkuniene R et al. Size dependent neurotoxicity of beta-amyloid oligomers. *Arch Biochem Biophys*, 2010, 496(2), 84-92.
11. Cramer PE, Cirrito JR, Wesson DW et al. ApoE-directed therapeutics rapidly clear beta-amyloid and reverse deficits in AD mouse models. *Science*, 2012, 335(6095), 1503-1506.
12. O'Brien RJ, Wong PC. Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease. *Annu Rev Neurosci*, 2011, 34(1), 185-204.
13. Larner AJ, Doran M. Clinical phenotypic heterogeneity of Alzheimer's disease associated with mutations of the presenilin-1 gene. *J Neurol*, 2006, 253(2), 139-158.
14. Kothandam H, Chilakalapudi R, Kollipora VK et al. Presenilin, a new gene target in neurodegenerative disorders. *Asian J Pharm Clin Res*, 2013, 6(1), 6-10.
15. Blom ES, Giedraitis V, Zetterberg H et al. Rapid progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in subjects with elevated levels of tau in cerebrospinal fluid and the APOE epsilon4/epsilon4 genotype. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2009, 27(5), 458-464.
16. Goate A, Hardy J. Twenty years of Alzheimer's disease causing mutations. *J Neurochem*, 2012, 120(Suppl. 1), 3-8.
17. Coen K, Annaert W. Presenilins: how much more than γ -secretase? *Biochem. Soc Trans*, 2010, 38(1), 1474-1478.
18. Robakis NK. Cell signaling abnormalities may drive neurodegeneration in familial Alzheimer disease. *Neurochem Res*, 2014, 39(3), 570-575.
19. Bekris LM, Yu CE, Bird TD et al. Genetics of Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2010, 23(4), 213-227.
20. Nalivaeva NN, Beckett C, Belyaev ND et al. Are amyloid-degrading enzymes viable therapeutic targets in Alzheimer's disease? *J Neurochem*, 2012, 120(Suppl. 1), 167-185.
21. Hafez D, Huang JY, Huynh AM et al. Nephilysin-2 is an important β -amyloid degrading enzyme. *Am J Pathol*, 2011, 178(1), 306-312.
22. Zhao L, Yao J, Mao Z et al. 17 β -Estradiol regulates insulin-degrading enzyme expression via an ER β /PI3-K pathway in hippocampus: relevance to Alzheimer's prevention. *Neurobiol Aging*, 2011, 32(11), 1949-1963.
23. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E et al. Neuropathological alterations in Alzheimer's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2011, 1(1), 1-23.
24. Mondragón-Rodríguez S, Perry G, Zhu X et al. Amyloid beta and tau proteins as therapeutic targets for Alzheimer's

- mer's disease treatment: rethinking the current strategy. *Int J Alzheim Dis*, 2012, 2012(1), 1-7.
25. Crews L, Masliah E. Molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(1), 12-20.
 26. Querfurth HW, La Ferla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2010, 362(1), 329-344.
 27. Tomiyama T. Involvement of beta-amyloid in the etiology of Alzheimer's disease. *Brain Nerve*, 2010, 62(7), 691-699.
 28. Murphy MP, Le Vine H. Alzheimer's disease and the amyloid-beta peptide. *J Alzheim Dis*, 2010, 19(1), 311-323.
 29. Zhang H, Ma Q, Zhang YW et al. Proteolytic processing of Alzheimer's β -amyloid precursor protein. *J Neurochem*, 2012, 120(Suppl. 1), 9-21.
 30. Larson ME, Lesné SE. Soluble A β oligomer production and toxicity. *J Neurochem*, 2012, 120(Suppl. 1), 125-139.
 31. Münch G, Westcott B, Menini T et al. Advanced glycation endproducts and their pathogenic roles in neurological disorders. *Amino Acids*, 2012, 42(4), 1221-1236.
 32. Di Carlo M. Beta amyloid peptide: from different aggregation forms to the activation of different biochemical pathways. *Eur Biophys J*, 2010, 39(6), 877-888.
 33. Jan A, Adolfosson O, Allaman I et al. A(β)42 neurotoxicity is mediated by ongoing nucleated polymerization process rather than by discrete A(β)42 species. *J Biol Chem*, 2011, 286(10), 8585-8596.
 34. Kuperstein I, Broersen K, Benilova I et al. Neurotoxicity of Alzheimer's disease A β peptides is induced by small changes in the A(β)42 to A(β)40 ratio. *EMBO J*, 2010, 29(19), 3408-3420.
 35. Herholz K. Acetylcholine esterase activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35(Suppl 1), 25-29.
 36. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*, 2010, 9(1), 119-128.
 37. Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E et al. Stages of the pathologic process in Alzheimer's disease: age categories from 1 to 100 years. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2011, 70(11), 960-969.
 38. Meher B, Dash DK, Maharana RL et al. A review on Alzheimer's disease: pathogenesis and management. *Am J Pharm Tech Res*, 2012, 2(6), 83-100.
 39. Jin M, Shepardson N, Yang T et al. Soluble amyloid beta-protein dimers isolated from Alzheimer cortex directly induce tau hyperphosphorylation and neuritic degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(14), 5819-5824.
 40. Cummings JL. Biomarkers in Alzheimer's disease drug development. *Alzheim Dement*, 2011, 7(1), 13-44.
 41. Zempel H, Thies E, Mandelkow E et al. A β oligomers cause localized Ca²⁺ elevation, missorting of endogenous tau into dendrites, tau phosphorylation, and destruction of microtubules and spines. *J Neurosci*, 2010, 30(36), 11938-11950.
 42. Eckert A, Hauptmann S, Scherping I et al. Soluble beta-amyloid leads to mitochondrial defects in amyloid precursor protein and tau transgenic mice. *Neurodegener Dis*, 2008, 5(3-4), 157-159.
 43. Dhawan G, Floden AM, Combs CK. Amyloid- β oligomers stimulate microglia through a tyrosine kinase dependent mechanism. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(10), 2247-2261.
 44. Markesbery WR, Lovell MA. Damage to lipids, proteins, DNA, and RNA in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 2007, 64(7), 954-956.
 45. Bader-Lange ML, Cenini G, Piroddi M et al. Loss of phospholipid asymmetry and elevated brain apoptotic protein levels in subjects with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Neurobiol Dis*, 2008, 29(3), 456-464.
 46. Ma T, Klann E. Amyloid β : linking synaptic plasticity failure to memory disruption in Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 2011, 120(Suppl. 1), 140-148.
 47. Koffie RM, Meyer-Luehmann M, Hashimoto T et al. Oligomeric amyloid β associates with postsynaptic densities and correlates with excitatory synapse loss near senile plaques. *Proc Natl. Acad Sci*, 2009, 106(10), 4012-4017.

СИНДРОМ НА SCHWARZ-BARTTER И ДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ – ДИАГНОЗА И ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ

Б. Робев

Отделение по медицинска онкология, Клиника по клинична хематология,
УМБАЛ „Свети Иван Рилски“ – София

SCHWARTZ-BARTTER SYNDROME AND SMALL CELL LUNG CANCER: DIAGNOSIS AND THERAPEUTIC BEHAVIOR

B. Robev

Clinic of Clinical Hematology, Department of Medical Oncology, UMHAT Sveti Ivan Rilski – Sofia

Резюме

Синдромът на Шварц-Бартер (Schwartz-Bartter syndrome), синдром на неадекватната секреция на антидиуретичен хормон (SIADH) е паранеопластичен синдром, най-често наблюдаван при дребноклетъчния белодробен карцином (SCLC). В настоящия обзор са представени етиологията и патологичните механизми на клиничното му проявление, а също и съвременните алгоритми за лечението му.

Ключови думи: синдром на Шварц-Бартер, дребноклетъчен белодробен карцином, паранеоплазия, хипонатриемия

Abstract

Schwartz-Bartter syndrome, SIADH syndrome, is a paraneoplastic syndrome most commonly seen in small cell lung cancer (SCLC). The present review presents the etiologies and pathologies of its clinical manifestation, as well as modern algorithms for its treatment.

Key words: Schwarz-Barter syndrome, small cell lung cancer (SCLC), paraneoplasia, hyponatremia

Синдромът на Шварц-Бартер (Schwartz-Bartter syndrome), синдром на неадекватната секреция на антидиуретичен хормон (SIADH) е състояние на патологично повишена секреция на антидиуретичен хормон (АДХ) с развитие на водна задръжка и хипонатриемия в резултат на разреждане.

През 1957 г. американският нефролог Уилям Б. Шварц (1923-2009) и ендокринолоът Фредерик Бартер (1914-1983) [3] за първи път описват синдрома на неадекватната секреция на антидиуретичен хормон, при който се установява загуба на нормалната връзка между секрецията на АДХ и серумния осмоларитет [4, 5].

Етиология

SIADH е полиетиологично заболяване, в чиято етиология могат да бъдат инкриминирани заболявания на ЦНС (инфекции, мозъчни хеморагии, мултипла склероза и др.), медикаменти (антидепресанти, опиоидни аналгетици, цитостатици, НСПВС, хормони), хирургични интервенции (коремни, гръдни, мозъчни), белодробни заболявания (bronхиолит, туберкулоза), генетични (тип D), дебютиращи с различни патогенетични механизми за възникването му и тежест на клиничното му проявление [1].

В настоящата статия се разглежда връзката му с дребноклетъчния белодробен карцином.

Класификация

Тип А е най-честата форма на SIADH – среща се в 40% от случаите и се дължи на ексцесивна секреция на АДХ от туморната тъкан, със загуба на връзката между плазмен осмоларитет и плазмен АДХ. Тип А е често срещан при рак на белия дроб. Концентрациите на AVP в тип А SIADH не са потиснати физиологично от пиене [6], което прави пациентите уязвими към развитието на тежка хипонатриемия.

Тип В – при него осмотичният праг за освобождение на АДХ е понижен – секрецията на АДХ настъпва при по-нисък плазмен осмоларитет от нормалния – понижен е прагът за секретиране на хормона от невроните на неврохипофизата. Причината за този понижен праг са увреда на невроните или субстанции, секретирани от туморните клетки, които супресират тяхната сензитивност.

Тип С се среща най-рядко и се характеризира с намалена супресия на секрецията на АДХ при плазмени осмоларитети под физиологичния осмотичен праг. Този вариант може да се дължи на дисфункция на инхибиторни неврони в хипоталамуса, водещи до перманентна ниска базална секреция на АДХ [7].

Тип D е рядка клинична картина на SIADH с ниски или неоткриваеми нива на АДХ и неоткриваеми отклонения в активността на V2 рецептора към циркулиращия АДХ в отговор при осмотични стимули [8], дължащ се на мутации в гена на V2 рецептора. Идентифицираните мутации са имали различни нуклеотидни замествания, причиняващи различни нива на активиране на V2 рецептора [9]. Благодарение на променлива експресивност на участващия ген NSIAD може да бъде клинично неоткриваем в продължение на години, но други допринасящи фактори по-късно водят до клинично значителна хипонатриемия [10].

Белодробният карцином е водеща причина за смърт от злокачествени новообразувания в световен мащаб, а в България е най-честото злокачествено новообразование при мъжете и петото по честота при жените. Хистологично белодробният карцином се разделя на две основни хистологич-

ни групи – дребноклетъчен и недребноклетъчен, като 15% от случаите се дължат на дребноклетъчния вид [2].

Дребноклетъчен рак на белия дроб (SCLC) често се свързва със синтеза на полипептидни хормони, причиняващи разнообразни паранеопластични синдроми. Смята се, че произхожда от клетките на Кулчицки (К-клетки) – малки гранулирани базални клетки с ендокринни свойства, открити в трахеобронхиалната лигавица. Тези К-клетки и свързаните SCLC и карциноидни туморни клетки са част от APUD системата. Клетките на Кулчицки притежават т. нар. „невросекреторни“ гранули, в които се синтезират и складираат биогенни амини чрез L-допа декарбоксилаза. Поради това се предполага, че APUD клетките и техните тумори имат невроепителен произход, различен от ендодермалния произход на останалата част от дихателната лигавица и свързаните с нея неоплазии, като плоскоклетъчен карцином и аденокарцином. Въпреки това в някои случаи се наблюдават и при карциноми със сквамозноклетъчна и аденокарциномна хистология и тази едновременна поява на рак на белия дроб със смесена хистология, и ултраструктурните доказателства, че К-клетките могат да претърпят плоскоклетъчна метаплазия, са в полза на хипотезата, че всички клетки на бронхиалната лигавица и туморите имат общ произход. Въпреки че производството на полипептиден хормон по-често се свързва със SCLC, други видове рак на белия дроб с недребноклетъчна хистология показват хормонална секреция. Хормонални пептиди се произвеждат и от редица други солидни тумори, от лимфоми и при някои видове левкемия. Според Roth производството на полипептиди с хормонални свойства и невротрансмитери възниква много рано в еволюцията на клетките, а именно в едноклетъчния стадий на индивидуалното развитие. Следователно производството на хормони от човешки тумори се е „върнало“ на ранните еволюционни етапи на клетъчното развитие и производството на хормони от SCLC е само един пример за тази връзка [11].

Обикновено в тялото има хомеостатични процеси, които поддържат концентрацията на телесните течности в определен диапазон, както екстра-, така и интрацелуларно. В част от хипо-

таламичните клетки има осморецептори, които реагират на хиперосмоларитета в екстрацелуларните течности, като аксоните им достигат до неврохипофизата и последната секретира АДХ [12]. Това поддържа серумната концентрация на натрий на нормални нива и предотвратява хипернатриемията и изключва осморецепторите на хипоталамуса. АДХ активира V2 рецепторите на базолатералната мембрана на главните клетки в събирателните каналчета на бъбрека, cAMP-зависим процес, който води до повишена експресия на водни канали (аквапорини 2) и тяхното интеркалиране в луминалните мембрани на клетките и оттам – до увеличена реабсорция на вода от първичната урина към плазмата [13].

Това има две последствия. Първо, в пространството на екстрацелуларната течност (ЕЦТ) има разреждане на разтворените вещества в кръвта, което причинява хипоосмоларитет, включително ниска концентрация на натрий – хипонатриемия, но няма увеличение на обема ѝ, тъй като е потиснат синтезът на алдостерон (ренин-ангиотензин-алдостероновата системата е потисната поради инхибиращото действие на АДХ върху рениновата секреция от бъбрека) и е увеличена секреция на предсърден натриуретичен пептид – при такава констелация на двата хормона се екскретира изотонична ЕЦТ през бъбреците, достатъчна за поддържане на обема ѝ на нормално ниво. Практически едновременно с тези промени в ЕЦТ обемът на вътреклетъчната течност (ИЦТ) се разширява. Това е така, защото осмоларността на ЕЦТ е по-малка от тази на ИЦТ; и тъй като водата е лесно пропусклива за клетъчните мембрани, водата без разтворени вещества се придвижва от ЕЦТ към ИЦТ чрез осмоза: всички клетки набъбват. Подуването на мозъчните клетки – мозъчен оток – причинява различни неврологични аномалии, които в остри и/или тежки случаи могат да доведат до конвулсии, кома и смърт. Нормалната функция на АДХ върху бъбреците е да контролира количеството вода, реабсорбирана от бъбречните нефрони. АДХ действа в дисталната част на бъбречните тубули (дисталните извити тубули), както и върху събирателния канал и причинява задържане на вода, но не и разтворено вещество. Следователно активността на АДХ ефективно

разрежда кръвта (намалява концентрациите на разтворени вещества като натрий), причинявайки хипонатриемия; това се усложнява от факта, че тялото реагира на задържането на вода чрез намаляване на алдостерона, като по този начин позволява още повече загуба на натрий. Поради тази причина ще се наблюдава висока екскреция на натрий с урината. Аномалиите, лежащи в основата на синдрома от тип D на неподходяща хиперсекреция на антидиуретичен хормон, засягат лица, при които освобождаването и отговорът на вазопресин са нормални, но при които се откриват аномална бъбречна експресия и транслокация на аквапорин 2, или и двете [14].

Клиничната картина на синдрома се покрива с клиничната картина на хипонатриемия и проявите са предимно от страна на ЦНС – първоначално се изявяват неразположение, гадене, повръщане, безапетитие, жажда, последвани от главоболие, раздразнителност, обърканост, мускулни крампи, слабост, припадъци и кома. Симптомите са резултат от развитието на мозъчен оток и повишено вътречерепно налягане. Пациентите с умерена хипонатриемия имат когнитивни нарушения и атаксия.

Лабораторна диагноза: хипонатриемия (често < 110 mmol/l), хипоосмоларитет на серума.

Въпреки хипотонията на извънклетъчната течност се отделя концентрирана (хипертонична) урина (> 300 mOsmol/l).

Нормална функция на надбъбреците и на бъбреците.

Плазменият АДХ е повишен (при другите форми на хипонатриемия плазменият АДХ може да е нормален или да не може да бъде определен).

Важно е да се идентифицира и коригира причината за SIADH възможно най-бързо [15]. Лечението зависи от скоростта, с която се е развила хипонатриемията (остра спрямо хронична), серумната концентрация на натрий и клиничното състояние на пациентите (симптоматично спрямо асимптомно). Остра симптоматична хипонатриемия е спешно състояние в онкологията, което се нуждае от предприемане на незабавни мерки. Корекцията обаче трябва да бъде бавна, тъй като бързата може да причини увреждане на мозъка, понякога дори развитие на мозъчни де-

миелинизиращи лезии (централна понтинна или екстрапонтинна миелинолиза). Скоростта на корекция трябва да бъде не повече от 0,5 mEq на литър на час и първоначалното лечение трябва да бъде спряно, когато серумната концентрация на натрий е 125-130 mmol/l [16]. При лица със симптоматична хипонатриемия и серумен натрий по-малко от 130 mmol/l ограничаването на течностите до по-малко от 500 ml/ден обикновено е достатъчно, за да предизвика постепенно повишаване на серумния натрий и намаляване на симптомите. Пациенти с животозастрашаващи симптоми, като напр. кома или гърчове, също могат да бъдат лекувани чрез инфузия на хипертоничен физиологичен разтвор (200-300 ml 5% физиологичен разтвор) заедно с интравенозни бримкови диуретици (фуросемид) в доза 1 mg/kg. Това лечение изисква внимателно наблюдение на нивото на натрий и калий в урината с интравенозна субституция при нужда. Орален калиев хлорид или калий-съхраняващи диуретици като триамтерен или амилорид понякога са необходими за коригиране на плазмените нива на калий. Тиазидните диуретици са противопоказани, тъй като те само влошават хипонатриемията [17]. Пациенти, чийто SIADH е рефрактерен или не реагира за ограничаване на течностите, или които не са в състояние да ограничат приема на течности, може да бъдат лекувани с лекарства, които пречат на АДХ на ниво бъбречните събирателни тубули чрез блокиране на индуцирания от АДХ цикличен аденозин монофосфат (цАМФ). Това действие блокира АДХ-зависимото задържане на вода и улеснява свободното ѝ отделяне – ятрогенно развитие на нефрогенен безвкусен диабет. Три лекарства имат този ефект: дифенилхидантоин, диметил-хлортетрациклин (демеклоциклин) и литий, от които демеклоциклинът е най-широко прилаганият за тази цел. Препоръчителната начална доза демеклоциклин е 600 mg дневно [18-19]. Общата доза се разделя и се дава двукратно или трикратно на ден. Демеклоциклин не е полезен за спешно овладяване на хипонатриемията: началото на ефекта му започва след четири-седем дни. Значителни странични ефекти са стомашно-чревна непоносимост, диабет, фоточувствителност и най-вече значителна бъбречна токсичност. Съобщава се също, че

уреята е ефективна [18, 20]. Препоръчителната доза е 30-60 g дневно, разделена на три до четири приема, след хранене и заедно с антиациди. Уреята е противопоказана при пациенти с бъбречна недостатъчност (серумен креатинин > 2 mg/dl и/или урея > 80 mg/dl), стомашна язва и напреднало чернодробно заболяване (риск от хиперамонемия и чернодробна енцефалопатия). Трябва да има адекватен прием на вода за предотвратяване на дефицит на вода. Уреята е евтина и може да се прилага орално или интравенозно. Най-важните страничните ефекти са главоболие и стомашно-чревно дразнене.

Библиография

1. Еленкова А. Етиология на синдрома на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон (СНАДХ), Наука Ендокринология, 2010, (5), 196-198.
2. Медицинска онкология. Под ред. К Тимчева. София, Парадигма, 2018, 94-96.
3. Schwartz WB, Bennett W, Curelop S et al. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med*, 1957, 23(4): 529-42. doi:10.1016/0002-9343(57)90224-3.
4. Ellison DH, Berl T. The Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *N Engl J Med*, 2007, 356(20): 2064-72. doi:10.1056/NEJMcп066837.
5. Schwartz WB, Bennett W, Curelop S et al. A Syndrome of Renal Sodium Loss and Hyponatremia Probably Resulting from Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12: 2860-2870.
6. Smith D, Moore K, Tormey W et al. Downward resetting of the osmotic threshold for thirst in patients with SIADH. *American Journal of Physiology. Endocrinol Metabol*, 2004, 287, E1019-E1023.
7. Robertson GL, Aycinema GL, Zerbe RL. Neurogenic disorders of osmoregulation. *Am J Med*, 1982, 72, 339-353.
8. Baylis PH. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Int J Biochem Cell Biol*, 2003, 35, 1495-1499.
9. Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med*, 2005, 352, 1884-1890.
10. Decaux G, Vandergheynst F, Bouko Y et al. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis in adults: high phenotypic variability in men and women from a large pedigree. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18, 606-612.
11. Zeller WJ, Schmähl D, Siegfried S. *Small Cell Lung Cancer*, Springer-Verlag. Berlin Heidelberg, 1985, 65-75. DOI: 10.1007/978-3-642-82372-5.
12. Antunes-Rodrigues J, De Castro M, Elias LL et al. Neuroendocrine control of body fluid metabolism. *Physio-*

- logical Rev, 2004, 84(1): 169-208. doi:10.1152/physrev.00017.2003.
13. Kwon TH, Hager H, Nejsum LN et al. Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. *Seminars in Nephrology*, 2001, 21(3): 231-8. doi:10.1053/snep.2001.21647.
 14. Chu JYS, Lee LTO, Lai CH et al. Secretin as a neurohypophysial factor regulating body water homeostasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2009, 106(37): 15961-6. Bibcode:2009PNAS..10615961C. doi:10.1073/pnas.0903695106. JSTOR 40484830.
 15. Sorensen JB, Andersen MK, Hansen HH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. *J Intern Med*, 1995, 238: 97-110.
 16. Gross P, Reimann D, Neidel J et al. The treatment of severe hyponatremia. *Kidney Int*, 1998, 64: S6-11.
 17. Soupary A, Decaux G. Therapeutic recommendations for management of severe hyponatremia: Current concepts on pathogenesis and prevention of neurologic complications. *Clin Nephrol*, 1996, 46: 149-69.
 18. Remick SC, Hafez GR, Carbone PP. Extrapulmonary small-cell carcinoma. A review of the literature w19. Trump DL. Serious hyponatremia in patients with cancer: Management with demeclocycline. *Cancer*, 1981; 47: 2908-12.
 19. Trump DL. Serious hyponatremia in patients with cancer: Management with demeclocycline. *Cancer*, 1981; 47: 2908-12.
 20. Decaux G, Genette F. Urea for long-term treatment of syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *BMJ*, 1981, 283: 1081-3.

БАЛАНС НА МЕДТА – НОВИ СИМЕТРИИ

И. Иванова¹, Б. Атанасова²

¹Клинична лаборатория, УМБАЛ "Св. Иван Рилски" – София

²Катедра по клинична лаборатория, МФ, КЛКФ, УМБАЛ "Александровска", МУ – София

COPPER BALANCE – NEW SYMMETRY

I. Ivanova¹, B. Atanasova²

¹Clinical Laboratory, UMHAT "Sv. Ivan Rilski" – Sofia

²Department of Clinical Laboratory, UMHAT "Alexandrovska", MU – Sofia

Резюме

Балансът на микроелементите е строго регулиран поради двойствения им характер. Наличието на определена генетична предиспозиция при дадени условия от околната среда (екологична експозиция; епигенетика) може да бъде причина за проявена токсикоза. Третият по представителност микроелемент в организма, след желязото и цинка, е медта. В настоящия обзор са разгледани състояния с дисбаланс на медната обмяна с акцент върху металохипотезата при някои невродегенеративни заболявания – болест на Алцхаймер.

Ключови думи: мед, болест на Алцхаймер, несвързана с церулоплазмина мед

Abstract

The balance of trace elements is strictly regulated due to their dual nature. The presence of a certain genetic predisposition under certain environmental conditions (ecological exposure; epigenetics) may be a cause of toxicosis. The third most representative trace element in the body, after iron and zinc, is copper. In the present review, conditions with imbalance of copper metabolism are considered, with an emphasis on the metal hypothesis in some neurodegenerative diseases – Alzheimer's disease.

Key words: copper, Alzheimer's disease, non-ceruloplasmin bound copper

ВЪВЕДЕНИЕ

Взаимодействието с различни микроелементи в ежедневието на човека е от значение за неговото здраве. За правилното функциониране на различни ензими и клетъчни метаболитни процеси е необходимо микроелементите да се откриват в оптимални количества поради тяхната двойствена природа. Медта (Cu) е есенциален микроелемент и третият по представителност в организма след цинка и желязото. Световната здравна организация призна необходимостта от определяне на безопасен обхват на излагане и/или прием на мед и въздействието на медните йони върху човешкото здраве. За процесите на обмяна на мед

между живата и неживата природа своето значение има и човешката дейност. Медта намира широко приложение в развитието на различни технологии, които подобряват жизнения стандарт и качеството на живота на хората [1].

В организма с по-високо съдържание на мед са сърцето, централната нервна система и бъбреците [2, 3]. Основният източник на мед за хората са храната, водата и суплементиращите медикаменти, но главно приемът е чрез храната [3, 4]. Поради това един от главните, подлежащи на модифициране, фактори за поддържане на баланса на микроелементите е диетата [4]. Основателно е да се мисли за статуса на различни микроеле-

менти, и конкретно за медта, като за епигенетични фактори при развитието на различни заболявания – сърдечно-съдови, онкологични и невродегенеративни състояния.

Медта е микроелемент необходим за нормалното протичане на жизненоважни процеси в организма. Купроензимите са определящи за протичането на различни клетъчни процеси, свързани с енергийния метаболизъм, антиоксидантната активност, невротрансмисията и колагеновия синтез. Следствие от дисбаланса на медната обмяна в организма са развитието на карциногенеза, захарен диабет, невродегенерация, сърдечно-съдови заболявания, нарушение в процесите на растеж и развитие.

Дисбалансът на медта в организма може да се класифицира по следния начин:

I. Състояния на дефицит на мед

Генетични нарушения

– Болест на Менке (Menkes Disease; “kinky” hair syndrome; congenital hypocupremia, БМ)

– MEDNIK синдром

– Huppke–Brendel Syndrome (HBS)

Състояния на придобит дефицит

II. Състояния на свръхнатрупване на мед

Генетични нарушения

– Болест на Уилсон (БУ)

– Indian Childhood cirrhosis (ICC)

Придобити състояния със свръхнатрупване на мед

III. Други състояния с нарушена обмяна

IV. Ацерулоплазминемиа

Модели на клинично проявен дисбаланс са генетично детерминирани заболявания с дефицит при болест на Менке (БМ) и със свръхнатрупване при болест на Уилсон (БУ) [4]. И двете клинични състояния са болести на АТФазите – те са свързани с мутации в гените на АТФазите, отговорни за активния експорт на мед от клетките, но се различават по своята тъканна експресия.

БОЛЕСТ НА МЕНКЕ (MENKES DISEASE; “KINKY” HAIR SYNDROME; CONGENITAL HYPOCUPREMIA)

Генетично детерминирано състояние с проява на белези на дефицит на мед. Това е рядко, X-свързано заболяване (честота 1/100 000 живородени), при което в резултат на мутация в АТР7А гена настъпва увреждане в преноса на мед до

тъканите [5]. В засегнатите клетки се натрупва мед поради нарушени механизми за експорт. Свръхнатрупването в ентероцитите се свързва с нарушена абсорбция и последващ системен дефицит, проявен с намалена активност на ключови регулаторни купроензими. В нервната тъкан е нарушен транспортът на медни йони към ликвора през кръвно-мозъчната бариера. В тънките черва и бъбреците се натрупва мед, докато в мозъка и останалите органи се развива дефицит. Заболяването дебютира още в първите седмици след раждането и е с лоша прогноза. Клинично се проявява с нарушаване на нормалния растеж и развитие, намален мускулен тонус, отпуснати черти на лицето, умствено изоставане, невродегенерация, аномалии в косата (“kinky” hair) и кожата (отпуснатост на кожата), аневризма на аортата и др. Косата на скалпа на засегнатите бебета е къса, рядка, груба и усукана. Тя често е по-малко и по-къса отстрани и задната част на главата, отколкото отгоре. Микроскопското изследване на косъма показва патогномонично усукване на 180° и често трихоклаза с напречно счупване на косъма и трихоптилоза с надлъжно разцепване на ствола [5]. Косата има тенденция да бъде леко пигментирана до бяло, сребристо или сиво, но в някои случаи може да е и нормално оцветена. Лицето изглежда отпуснато и се създава усещането, че ушите и бузите са по-големи. Клиничните прояви произтичат от нарушената функционалност на ензимите лизил оксидаза, цитохром-С-оксидаза и супероксид дисмутаза [4].

АТР7А е трансмембранен мед-транспортиращ протеин от семейството на АТФазите, които извършват активния експорт на медните йони. Нарича се още АТPase 1 (Menkes АТPase). АТР7А е повсеместно разпределен в тялото, докато в черния дроб е експресирана АТР7В, която се нарича АТPase 2 (Wilson АТPase).

В клетката експресията на АТР7А се контролира от вътреклетъчните нива на медта. АТФазите са отговорни за поддържане баланса на елемента в клетката – при излишък АТФазите напускат апарата на Голджи и насочват медта към везикули за транспорт към билиарната ситема – основен път за екскреция на мед от организма. При нормални или ниски концентрации на мед в клетката активните АТФази се захващат за апарата на Голджи и експортират медните йони към церулоплазмина – основната транспортна форма на медта в тялото.

БМ се проявява още в първите седмици след раждането, има типичен фенотип и при провеждане на лабораторни анализи се установяват ниски нива на мед в кръвта, черния дроб и мозъка, намалена активност на купроензимите, парадоксална акумулация на мед в дванадесетопръстника, слезката, бъбреците, скелетните мускули и плацентата. За диагностична оценка се прилагат следните лабораторни тестове: серумна мед ($< 11 \mu\text{mol/L}$), церулоплазмин ($< 200 \text{ mg/L}$), усукана коса при микроскопско изследване на косата; отделяне на мед при култивиране на фибробласти; анализ на катехоламините в кръвта; плацентарна концентрация на мед и генетичен анализ.

Лечението на БМ включва подкожни инжекции с меден хистидин, за да се осигури необходимото за организма физиологично количество мед в условия на нарушена абсорбция през чревната бариера. Необходимо е лечението да започне възможно най-рано, а това поставя въпроса за навременното разпознаване и диагностициране на състоянието [6].

Генът за експресията на АТР7А се намира на дългото рамо на Х хромозомата. Мутации, възникнали в гена на АТР7А, водят до състояния, свързани с медна дисхомеостаза и се означават общо като Х-свързани наследствени заболявания с нарушен баланс на медта. Към тях се причисляват БМ и неговият по-лек алелен вариант – синдром на окципиталния рог (Occipital horn syndrome – OHS). В последните години са описани два нови синдрома, при които не са установени мутации в АТФазите, но метаболитните нарушения наподобяват тези на БМ и БУ. Това са MEDNIK синдромът и Huppke–Brendel синдромът. Те са свързани с нарушения във вътреклетъчния транспорт на АТФазите, което вторично засяга и медния баланс в клетките [1].

MEDNIK синдром

MEDNIK е акроним, използван за описание на група признаци и симптоми, включващи умствена изостаналост, ентеропатия, глухота, невропатия, ихтиоза и кератодермия (Mental retardation, Enteropathy, Deafness, Neuropathy, Ichthyosis, and Keratoderma). Дължи се на мутация в AP1S1 ген, който експресира комплекс от белтъци, отговорни за вътреклетъчния транспорт на клетката. Субединицата sigma 1 ($\sigma 1$) е част от адапторен белтък

1 (AP 1), чиято основна функция е да контролира трафика на белтъци в клетката между апарата на Голджи и мембраната. При мутации в гена за този белтък се нарушава нормалният транспорт на АТР7А, който обичайно при нормални и ниски нива на медта в клетката се локализира в апарата на Голджи. Когато този транспорт е нарушен, възникват прояви, характерни за БМ и БУ. При изследване се установяват ниски нива на серумната мед и на церулоплазмина [1, 7, 8].

HUPPKE–BRENDDEL SYNDROME (HBS)

Huppke–Brendel синдромът е автозомно-рецесивно заболяване, което се дължи на мутация в хромозома 3q25. По литературни данни към днешна дата са описани шест случая. Все още патобиохимичният механизъм на заболяването не е напълно изяснен. Характеризира се с двустранна вродена катаракта, сензорна загуба на слуха, намален мускулен тонус, значително забавяне в растежа и развитието. Измерват се много ниски серумни нива на мед и церулоплазмин дори до степен да не могат да бъдат детектирани. Генетичният дефект води до намалена секреция на церулоплазмин и ефект върху вътреклетъчното движение на АТР7А и АТР7В. Диагнозата се основава на клиничните симптоми, данни за наследственост и на молекулно-генетичен анализ с доказване на мутация в SLC33A1 ген. Засега няма утвърдени диагностичен алгоритъм и критерии. Трябва да се има предвид и фактът, че в ранна детска възраст нивата на серумната мед и церулоплазмина са очаквано много ниски, както и това, че референтните стойности не са добре дефинирани за ранната детска възраст. Лечението включва екстракция на катарактата, пълноценно хранене чрез сонда, профилактика на аспирациите, физиотерапия за поддържане на мускулния тонус и предотвратяване на контрактури. Прогнозата е песимистична с продължителност на живота от няколко месеца до 6-годишна възраст [1, 9].

СЪСТОЯНИЯ НА ПРИДОБИТ ДЕФИЦИТ

Придобитият меден дефицит е рядко наблюдавано състояние. Може да се наблюдава като резултат от нарушена чревна абсорбция, продължително парентерално хранене, недохранване, прием на високи дози желязо, нефротичен синд-

ром със загуба на белтък, ексудативна ентеропатия, болест на Паркинсон (БП) и др. [10]. Увеличеният прием на цинк, особено при неконтролирано суплементиране с хранителни добавки, може да доведе до меден дефицит [10]. Най-честите клинични прояви на дефицита при хора са нормоцитна, хипохромна анемия, неутропения, костни малформации и развитие на остеопороза. Порядко може да се наблюдават хипопигментация, нарушен растеж, повишена податливост към инфекции, нарушена фагоцитна функция и нарушен глюкозен метаболизъм. Медният дефицит индиректно се проявява чрез намалена активност на мед-зависимите ензими. Възможните нарушения са представени на табл. 1.

Таблица 1. Нарушени функции на мед-зависимите ензими при състояния с дефицит на мед в организма [11]

Ензими	Нарушения при дефицит на мед
Церулоплазмин	Смущения в хемопоезата – фероахрестична анемия
Лизилоксидаза	Нарушена здравина на стените на съдовете; атеросклероза; субдурална хеморагия; дивертикули на пикочен мехур; остеопороза; фрактури; хернии
Цитохром-с-оксидаза	Развиват се миопатия и атаксия; хипотермия; мускулна хипотония; мозъчни увреждания
Супероксид дисмутаза (SOD)	Намалена антиоксидантна защита Дегенеративни промени в централната нервна система
Хефастин	Нарушения в обмяната на желязо; анемия
Тирозиназа	Хипопигментация
Допамин-бета-хидроксилаза	Хипотермия; хипотензия; дехидратация; сомнолентност и други, свързани с нарушена хипоталамична функция прояви
Сулфхидрил оксидаза	Аномалии в окосмяването

БОЛЕСТ НА УИЛСОН

БУ е генетично детерминирано нарушение на медната хомеостаза с натрупване на нецерулоплазминова мед и с проявен токсичен ефект в организма. Описано е от Kinne Wilson през 1912 г. като „прогресивна лентикларна дегенерация“ и представлява фамилно заболяване на нервната

система, асоциирано с чернодробна цироза [12]. Предава се по автозомно-доминантен път. Дължи се на точкова мутация в АТР7В гена в 13 хромозома, като до момента са описани над 500 вида мутации [11]. По правило боледуват хомозиготите, които са с честота в популацията 1:30 000 [1].

Проучване на З. Кръстев и кол. от 2005 г. при български пациенти с БУ установява, че най-честата мутация в АТР7В гена е Н1069Q. Това е мутацията с най-висока честота за Централна и Източна Европа. Проучването е обхванало 89 случая с БУ (52 мъже и 37 жени), родствено несвързани [13].

Патогенезата на БУ се изразява в нарушено инкорпориране на медта в церулоплазмина, както и намаленото ѝ отделяне чрез жлъчния сок [4, 11]. В хепатоцита се повишава вътреклетъчната концентрация на медни йони; те преминават в циркулацията с повишение на серумните нива за сметка на „свободната“ мед (нецерулоплазминова мед – non-ceruloplasmin bound copper NCC), и последваща повишена уринна екскреция. Натрупването на елемента се локализира в паренхимните органи, предимно в черен дроб, мозък, слезка и бъбреци, и е отговорно за проявяватата на токсичните му ефекти.

Заболяването е разпространено в целия свят, без значение на пол, раса и етническа принадлежност. Има данни за географското групиране по родство, което е довело до още по-високо разпространение в Румъния и Сардиния [14].

Патогномоничен признак за заболяването са пръстените на Kayser-Fleischer в корнеята поради отлагане на мед в децималната мембрана. Това е един от общо 6 признака за поставяне на диагнозата [4], макар че при половината от случаите с чернодробна форма на заболяването този признак може да липсва [11]. Маркерите за диагноза на заболяването са от особено значение, тъй като то се характеризира с голям клиничен полиморфизъм [4].

Заболяването може да дебютира във всяка възраст, но най-често между 5 и 35 г.в. [12]. Най-младият пациент, описан с БУ, е дете на 3 години с цироза [11]. През 1981 г. е описан случай на късно начало във фамилия с 5 членове, при които е установена една и съща мутация, но с различна клинична манифестация [4]. Това показва, че за проявата на дефекта вероятно значение имат епигенетични фактори като диета и стил на живот.

Клиничните прояви на болестта варират в широк диапазон, а черният дроб е доминиращ или единствено засегнат орган при около една трета от заболялите [11]. Чернодробните прояви са много разнообразни – от безсимптомно протичащи състояния, при които се откриват само лабораторни находки за чернодробна увреда, до изявена цироза с усложнения. В детската възраст водещи са чернодробните прояви, докато при възрастните индивиди доминират невропсихичните промени. При диагностициране в по-късна възраст при около една трета от засегнатите има самостоятелни невропсихични прояви. Първична проява на болестта може да бъде и хемолитична анемия с остро чернодробно увреждане [11]. Заболяването може да започне и да протича с разнообразие от неврологични, психични или поведенчески прояви. Неврологичните изяви са много разнообразни – тремор, атаксия, дистония, дизартрия [11, 12]. По-рядко болестта се манифестира с нарушена бъбречна функция – при около 1% от засегнатите [15], като клинично се развива бъбречна недостатъчност с фулминантен хепатит и хемолиза [16].

При пациенти с БУ с предимно чернодробна проява може да има случаи на коморбидност с други заболявания на черния дроб, като хроничен вирусен хепатит С, хемохроматоза, хепатоцелуларен карцином и автоимунен хепатит. Това може да бъде причина за забавяне в поставянето на диагнозата. Проучване показва, че при 9 от общо 42-ма пациенти с БУ (21%) е имало такива случаи [17].

През последните години с увеличаването на случаите на неалкохолна стеатоза на черния дроб (non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD) е необходимо да се заостри вниманието на лекарите, тъй като не е изключено хепаталните промени при БУ да имитират промените при NAFLD [11].

Неврологичните прояви могат значително да варират във времето, дори и в рамките на един ден. Те се засилват при стрес, друго заболяване или прием на някои лекарства. Нелекуваните случаи са с лоша прогноза, засилване на симптомите и повишен риск от фатален край. Честотата на неврологичните симптоми в кохорта от 361 пациенти в низходящ ред е: дизартрия (79,7%), дистония (58,7%), тремор (50,1%), паркинсонизъм (30,4%) и хорея или атетоза (12,7%) [18].

Различни психиатрични прояви и прояви на нарушени когнитивни функции могат да бъдат

част от симптомите на БУ или дори първи прояви на заболяването. Важно е да се знае, че БУ не е причина за деменция.

Други прояви на БУ са очни, дерматологични, бъбречни (тубулна дисфункция, нефролитиаза), сърдечно-съдови (аритмия, кардиомиопатия) и/или ендокринни (инфертилитет, нарушен растеж и развитие, хипопаратиреоидизъм). Съобщава се и за случай на панкреатит [19].

Две са съвременните ръководства с препоръки за диагностиката и лечението на пациенти с БУ – European Association for the study of liver (EASL), 2012 [11] и American Association for the study of liver diseases (AASLD), 2008 [12]. През 2019 г. от печат излиза Clinical and Translational Perspectives on WILSON DISEASE, под редакцията на Nanda Kerkar и Eve A. Roberts, Academic Press, Elsevier, което обединява всички научни постижения и знания за БУ, баланса на медта и възможни нарушения, съвременни диагностични подходи, лечение и исторически бележки по темата, както и новите аспекти на медната дисхомеостаза при невродегенеративни заболявания [1].

Нелекувана БУ има летален изход и след като веднъж е поставена диагнозата, лечението е за цял живот. Използват се лекарства, които да увеличат екскрецията на мед от организма (хелатори) или такива, които да намалят абсорбцията на медта (цинкови соли). В терапевтичния план се включва и прилагането на бедна на мед диета, а като допълнителни медикаменти се използват антиоксиданти (витамин Е). Чернодробна трансплантация е приложима при случаите с остра чернодробна недостатъчност или декомпенсирана цироза на базата на БУ.

INDIAN CHILDHOOD CIRRHOSIS (ICC)

Това е тежко, често фатално, разстройство в обмяната на медта, свързано със свръхнатрупване в черния дроб. Описано е за първи път в Индия, откъдето идва и името на състоянието. Днес рядко може да бъде диагностицирано. Клинично се проявява с подуване на корема, неясни стомашно-чревни оплаквания, хепатоспленомегалия, рядко – субфебрилитет и жълтеница. Нелекувано, прогресира до фатална чернодробна недостатъчност. Съдържанието на мед в черния дроб надхвърля това при БУ. С подобни прояви са описани и случаи във всички краища на света, които

са определяни като Non-Indian Childhood cirrhosis (NICC), Endemic Tyrolean Infantile Cirrhosis (ETIC) и Idiopathic Copper Toxicosis (ICT). Като клинична проява, ход на заболяването и чернодробна увреда ICC и ICT са на практика еднакви. Съвременното им означаване е „екогенетични“ състояния, свързани с натрупване на мед в организма.

За разлика от БУ при ICC дебютът на заболяването винаги е в млада детска възраст. При откриването на състоянието е установено, че засегнатите деца са хранени с мляко, което е съхранявано и приготвяно в медни съдове. Това означава, че пациентите са били изложени на експозиция от свръхприем на мед чрез храната. Интересен факт обаче е, че въпреки тези условия ICC не се развива при всички деца, а само при някои, което подсказва, че вероятно само експозицията от повишен прием на мед не е достатъчна за развитието на токсикозата. Вероятно съпадението на екзогенната свръхекспозиция с определена генетична предиспозиция може да доведе до развитие на токсикоза по типа на ICC. Въпросите за причините и връзката между генетичния код и определени условия на околната среда продължава да е отворен и днес [1].

ПРИДОБИТИ СЪСТОЯНИЯ СЪС СВРЪХНАТРУПВАНЕ НА МЕД

Състояния на свръхнатрупване на мед в организма се наблюдават при случайно поглъщане, при професионална експозиция или при експозиция от околната среда, бременност, холестаза, стимулиран синтез на церулоплазмин при възпаление, туморни заболявания, чернодробна цироза, миелоидни левкемии, хипертиреоидизъм и др. [2]. Повишени нива има и при употребата на орални контрацептиви и естрогени [2]. Ретенция на мед в черния дроб може да се получи вторично при случаи с холестатични състояния като първична билиарна цироза.

При състояния на свръхнатрупване на мед в организма клиничните прояви се изразяват в гастроинтестинално дразнене и ерозии, анемия, хипотония, жълтеница, гърчове, кома и дори смърт [2]. До няколко дни се проявяват нарушенията в чернодробната и бъбречната функция. Хроничната интоксикация с мед засяга най-вече черния дроб [2]. Интоксикацията с мед може да бъде фатална, ако не се реагира адекватно и навреме [10].

БАЛАНС НА МЕДТА И НЕВРО- ДЕГЕНЕРАТИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ – БОЛЕСТ НА АЛЦХАЙМЕР

Най-вече наследствени аномалии, но също така и епигенетични въздействия могат да станат причина за изменение на вътрешното преразпределяне на медта и на клетъчно ниво в полза на повишаване на несвързаната с церулоплазмина мед, което води до локална медна токсикоза през механизма на стимулиран синтез на окислителни радикали и развитие на оксидативен стрес. Най-новата теория за патобиохимичния механизъм при болестта на Алцхаймер е „металохипотезата“, в която основна роля има медта. За патогенезата на БА през последните години бяха развити следните хипотези:

– "Холинергична" хипотеза – през 80-те години на миналия век въз основа на доказателствата, че тежестта на деменцията корелира със степента на холинергични загуби

– През 90-те години на миналия век стана доминираща хипотезата за „амилоидната каскада“. По същество се основава на доказателствата за формирането на сенилни плаки в кората и хипокампуса на пациенти с болест на Алцхаймер, в резултат на отлагане на амилоиден протеин – β -амилоид ($A\beta$).

– "Металохипотеза" се появява в края на 2000 г., като обобщава доказателства за взаимодействието на $A\beta$ -пептиди с мед и други метали. Основите на тази хипотеза за „медна токсичност“ са хиперметалирането от преходни метали (предимно мед) на $A\beta$ -пептида, което е в основата на редукционното окисление и оксидативния стрес и води до образуването на $A\beta$ -олигомери и тяхното утаяване в плаки, заедно с липид пероксидация.

Болестта на Алцхаймер е най-честата форма на деменция [3, 20, 21]. Описана е през 1906 г. от немския психиатър и невролог Alois Alzheimer и по-късно е наречена на неговото име [22]. Това е невродегенеративно заболяване със загуба на памет и нарушение на когнитивните функции, което има прогресиращ ход, невъзвратимо протичане и в рамките на 7–10 години страдащите напълно се инвалидизират. Честотата на заболяването рязко се увеличава с възрастта [22], която е най-значимият рисков фактор. При 5–10% от случаите има фамилна обремененост за заболяването [22].

Етиопатогенезата на БА все още не е напълно изяснена [22, 23, 24]. Болестта е резултат от комплексното действие на генетична предиспозиция, биохимични промени и влияние на фактори от външната среда [4, 20, 25]. В зависимост от възрастта на първата проява на заболяването са познати две форми – с ранно и с късно начало [26]. БА с ранно начало (< 65 г.в.) е с автозомно-доминантно унаследяване и се дължи на мутации в единични гени – Amyloid precursor protein ген, Presenelin 1 ген (PSN1) и Presenelin 2 ген (PSN2) [26,27]. Тези гени са причина за заболяването при 90% от всички случаи на фамилна БА [27].

БА с късно начало е комплексно мултифакторно заболяване с преплитане на генетични и негенетични фактори в етиопатогенезата [4, 25, 28]. Добре известни рискови фактори за развитието на болестта са възраст, носителство на АРОЕ ϵ 4 алел, стойности на систолното кръвно налягане, индекс на телесната маса, общ холестерол, физическа активност, образование, тютюнопушене, наличие на депресия и др. [4, 20]. Счита се, че заболяването е с по-висока честота при жените, вероятно поради по-голямата преживяемост [22]. За възрастта 90 години рискът е 4 пъти по-висок [21]. Два пъти по-висок риск да развият болестта имат афроамериканците в сравнение с индивиди от бялата раса [22]. Установената честота (52%) на АРОЕ ϵ 4 алела при български пациенти с БА дава основание да се направи заключението, че българските носители на ϵ 4 алела са свързани с по-голям риск да бъдат диагностицирани като страдащи от БА. По-висока болестност от деменция е намерена сред селското население [21].

Свидетели сме на експанзивно развитие на знанията за ролята на микроелементите (особено за желязо, мед, цинк и манган) във физиологията на нервната система и в развитието на невродегенеративни заболявания като БА, БП, множествена склероза и др. [28]. Доказателства в тази насока се осигуряват на различни нива – генетика, биохимия [28], невроизобразителни изследвания [23] и ролята на микроелементите вече не се поставя под съмнение.

White A et al. обобщават накратко връзката на микроелементи и невродегенеративни състояния като необходимост от "възстановяване на баланса на микроелементите при различните невродегенеративни заболявания" [28]. Медният дисбаланс се разглежда като рисков [3, 25], дори

и като причинен фактор за заболяването [25]. Учени предполагат съществуването на дефекти в инкорпорирането на медта в церулоплазмина, което може да причини леко, но сигнификантно повишаване на "свободната" мед в серума на болни от БА [26].

Едновременното въздействие на генетична предиспозиция и фактори от околната среда (експозиция и вид на диетата), изглежда, потенцират натрупване на свободни метални йони в мозъка [29]. Установени са повишени нива на Fe²⁺ и Cu²⁺ в мозъка през ранна фаза на БА [29]. Свободният пул медни йони може да промени нормалния метаболизъм на амилоида, което да отключи "амилоидната каскада" [4, 26]. Данните от редица клинични [25], епидемиологични и метаанализи [26] дават основание да се предполага съществуването на мед-свързан фенотип при БА [3].

Патобиохимия

Анатомичните основи на деменциите от Алцхаймеров тип са добре проучени. Дегенеративните изменения засягат хемисферната кора и различни субкортикални структури. Налице са невронална загуба, амилоидни плаки и неврофибриларни включвания. Описан е дефицит в ацетилхолиновата невротрансмисия [23].

Още от времето на Alois Alzheimer е известно наличието на екстрацелуларни сенилни плаки с ядро от амилоид, около което се намират дегенерирани аксонални окончания. Амилоидният протеин се нарича β -амилоид (A β) и представлява неразтворими агрегати от пептида [23]. Той се получава от амилоид-прекурсорния протеин (Amyloid precursor protein, APP) чрез протеолиза от α -, β - и γ -секретази [31].

Протеолизата на APP е физиологичен процес в нервната тъкан, при който под действието на α -секретази се образуват разтворими фрагменти от APP (sAPP α) [30]. При БА преобладава процес на протеолиза под действието на β - и γ -секретази, при което се отделя по-слабо разтворим β -пептиди, изграден от 39–43 аминокиселини (sAPP β и A β) [30]. Най-често дължината на молекулата на A β е от 40 или 42 аминокиселини (A β 40 и A β 42). Най-висока склонност към агрегация *in vivo* е характерна за A β 42 [30]. При нарушаване на баланса между образуване и разграждане на A β -пептидите те кумулират като олигомери, протозифибрили, фибрили и в крайна сметка се об-

разуват плаки. Това е т.нар. амилоидна каскада, която финализира с дегенерация на нервната тъкан (теория за амилоидната каскада в патогенезата на болестта на Алцхаймер).

За APP и A β е присъща склонността за свързване с метални йони [24, 25, 31]. *In vitro* проучвания демонстрират, че медта и цинкът повишават агрегацията и преципитацията на A β , което води до синаптична дисфункция и акселерация на амилоидогенезата. В плаките кумулират йони на желязо, мед и цинк и стават предпоставка за тяхното нарастване [28]. Според Haune et al. A β е с умерен афинитет към Cu²⁺, Cu¹⁺ и Zn²⁺ [30]. Комплексът A β -мед води до структурни промени в молекулата на амилоида. Веднъж редуцирани, медните йони могат да доведат до образуване на високотоксични суперокислителни радикали. Оксидативният стрес поради нарушен баланс между образуването и разграждането на тези радикали [31, 32] е причина за нарушен метаболизъм на A β [33]. Този пептид е директно отговорен за A β -асоцииран оксидативен стрес с нарушаване на нервната тъкан, свързано със загуба на неврони [32].

Асоциираният с A β оксидативен стрес има следните механизми: окисляване на мембранни протеини, липиди, ДНК, синтез на водороден пероксид, дисфункция на нервните клетки [32]. В амилоидните плаки се натрупва мед, докато вътреклетъчната мед намалява [25]. Амилоидната патология може да предхожда невроналното увреждане до 20 години. A β има редица физиологични функции, включително и антиоксидантен ефект. Съществува предположение, че отлагането на A β е компенсаторен механизъм срещу оксидативен стрес в нервната тъкан, но с развитието на болестния процес антиоксидантната роля се измества от подчертан прооксидантен ефект [33].

За формирането на A β значение имат както медта, така и цинкът [24], желязото и манганът [28], а APP е важен за поддържане на медната хомеостаза в нервната тъкан. Прицелното място за медната интоксикация са ядрото и митохондриите. Установено е повишено фрагментиране на ДНК. Излагането на ДНК на въздействието на водороден прекис и редуциращи агенти в присъствието на Cu²⁺ води до нарушения в структурата на ДНК. Алфа-токоферолът в тези случаи проявява подчертан антиоксидантен ефект. Има съобщения за забавяне прогреса на БА при прием на високи дози витамин Е.

Наличието на A β води до хиперфосфорилиране на тау-протеините в невроните. Тогава тау-протеините се преразпределят в невроните и агрегират, формирайки сплетения. Това води до клетъчна смърт за невроните и за астроцитите [22]. Анатомичното разпределение на тези процеси определя клиничните прояви на болестта.

Предполага се, че под действието на A β и неврофибриларните сплетения се усилва клетъчната апоптоза [27]. Нарушена е функцията на антиоксидантните ензими [24] и се развива оксидативен стрес [22]. Такива освен Cu/Zn SOD са още глутатионпероксидаза и каталаза, които съдържат съответно селен и желязо. Това синергично действие, което допълва взаимнообвързаната физиология на микроелементите в организма, подсказва, че един по-общ поглед върху тяхната обмяна в организма би могъл да обясни някои патогенетични зависимости.

В условия на оксидативен стрес в нервната тъкан поради изместване в редоксбаланса на глутатиона се стига до освобождаване на цинкови йони от металотионеините (вътреклетъчни транспортери на мед и цинк). Цинковите йони повишават агрегацията на A β [31, 32], което улеснява отлагането на плаки. Нарушената хомеостаза с последващо натрупване в нервната тъкан на някои микроелементи, в това число желязо, цинк и мед, водят до оксидативен стрес, което се свързва с повишен риск от развитие на когнитивен дефицит и невродегенеративните промени при БА [31, 33]. Продукти в резултат на оксидативен стрес се натрупват и с напредване на възрастта и затова тя се разглежда като рисков фактор за дементни състояния, а според някои автори дори и като основен рисков фактор за БА [33].

Повишени нива на мед в организма се свързват с когнитивни нарушения и ускоряване развитието на БА [3]. По данни на различни автори нивата на серумната/плазмената мед са статистически значимо по-високи при БА, сравнено със здрави контроли, за разлика от нивата на мед, изследвани в ликвор, където статистически значима разлика не е установена [3]. Повишението на тоталната серумна/плазмена мед е за сметка на несвързаната с церулоплазмина мед. Несвързаната с церулоплазмина мед е добър кандидат за индикация на нарушена медна обмяна и корелира с когнитивните възможности, оценени с Mini Mental State Examination (MMSE) тест, както и A β [25]. Salustri et

a). доказват обратнопропорционална зависимост между концентрацията на „свободната“ мед и резултатите за когнитивните възможности, измерени чрез MMSE: $r = -0.407$; $p < 0.001$ [34]. Несвързаната с церулоплазмин мед има предиктивна стойност за влошаване на когнитивните функции при БА [25]. Откритието, че при БА в серума има статистически значимо повишение на „свободна“ мед, бе последвано от разбирането за вариациите на медното съдържание в ликвора [25].

Повишените нива на несвързаната с церулоплазмин мед в ликвора достигат мозъка и влизат в реакция с А β , което се приема за базисното взаимодействие при стартиране на невродегенеративните процеси. Серумните нива на нецерулоплазминовата мед корелират с нивата на А β и тау-протеините в ликвора на болни от БА. Също така високите нива на нецерулоплазминовата мед се свързват с типичното за БА забавяне в ритъма на електроенцефалография [25].

БМ и БУ са модели на състояния за нарушена медна хомеостаза във висока степен. По-малки генетични дефекти в гените, свързани с медната хомеостаза, могат да доведат до различни клинични прояви при определени условия. Дори и при нормален прием на мед чрез диетата при хора с генетична предиспозиция, податливост, към системна медна дисхомеостаза, може да се стигне до състояние на медно експониране с токсикоза (екогенетични състояния) [4].

Предположението за съществуването на меден фенотип при БА означава, че при някои спорядични случаи поради генетична предиспозиция, дори и нормалният прием на мед чрез храната, е свързан с повишен риск от развитие на болестта [3].

Генетичната предиспозиция към меден дисбаланс при БА се разглежда като състояние между генетично детерминирани БМ и БУ [4]. Това, което свързва трите болести, е генетичен дефект в АТФазите. При БА мутации от рода на loss-of-function в АТФ7В гена водят до повишаване на нецерулоплазминовата мед в серума над 1.6 $\mu\text{mol/l}$, докато при случаите без такава мутация „свободната“ мед е в референтен интервал. Това подсказва два възможни подхода при оценка на риска за развитие на БА: 1) Стратифициране според стойностите на нецерулоплазминовата мед в серум. 2) Генетичен анализ на гени, участващи в

метаболизма на медта – АТФ7В, АТОХ1, COMMD1 [21].

Проучвания през последните години доказват повишени нива на несвързаната с церулоплазмина мед в кръвта и дефицит на мед в мозъка при пациенти с БА. Нарушеният меден баланс естествено насочва научния интерес към особеностите на медната обмяна и съпоставка с прототипа за несвързаната с церулоплазмина мед интоксикация и натрупване на мед в организма – БУ.

БУ е генетично заболяване в резултат на мутация в АТФ7В гена. В контраст БА е мултифакторно заболяване, предимно в старческа възраст, с все още неизяснена напълно генетична предиспозиция. Сходството при двете заболявания е, че се установява повишение на несвързаната с церулоплазмина мед в серума.

Медната обмяна при БА е нарушена в слаба степен, не толкова, колкото при БУ, и нивата на церулоплазмина са се запазили като при здрави. На повишени нива на „свободна“ мед се основава и предположението за съществуването на специфична форма на БА, свързана с медна дисфункция [3]. В тези случаи е водещо значението на нивата на несвързаната с церулоплазмина мед. На фона на понижена тотална мед в мозъка са индикирани повишени нива на свободната фракция [35]. Основната концепция в металохипотезата при невродегенеративните заболявания е значението на „свободната“ мед за наличието на системни нарушения в медния метаболизъм с локален ефект върху мозъка [3].

АТФ7В генът, чиито мутации водят до БУ [3, 11], се оказва във връзка и с повишен риск за развитие на БА по смисъла на идентифицирани loss-of-function варианти при пациенти с БА [3]. Идентифицирането и интерпретирането на варианти в АТФ7В гена е сложно поради големия брой установени такива – 1358 [36]. От тях приблизително 500 са свързани с развитие на БУ, а други са установени в единични фамилии и са много редки. Видът на генетичната промяна също е различен и в зависимост от това се определят началото на заболяването и клиничната картина. Генетичните варианти оказват влияние върху медната обмяна и някои от тях имат връзка с проявата на БА. Взаимовръзката между определена генетична предиспозиция и епигенетични фактори може да е причина за повишаване на риска от развитие на БА.

ДРУГИ СЪСТОЯНИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИСХОМЕОСТАЗА НА МЕДТА В ОРГАНИЗМА

Системните промени в баланса на медта се свързват с различни патологични състояния като диабет, кардиоваскуларни нарушения [4], хронични вирусни хепатити [37, 38], карциноми [4] и др. Значението на медта за правилното функциониране на ензима лизилоксидаза обяснява защо при дефицитни състояния могат да се развият съдови лезии, внезапна сърдечна смърт и повишен риск от атеросклероза. Внезапната сърдечна смърт се дължи на остра сърдечна недостатъчност, която настъпва дори при леки натоварвания. Експерименти с животни са доказали, че състоянието е напълно предотвратимо при прием на добавки с мед и нормализиране до физиологичните нива в организма. Епидемиологично проучване за корелационната зависимост между заболяемостта и смъртността от кардиоваскуларни заболявания и минералния състав на питейната вода е показало съществуването на положителна корелация със съдържанието на медта.

Повишени нива на серумна мед са установени при някои видове рак – на белия дроб, на яйчниците, на простатата, на стомаха, при някои видове левкемии [4]. През последните години се обръща внимание на значението на медта като епигенетичен фактор с голямо значение за генната експресия.

Серумните нива на микроелементите, особено на мед и желязо, са чувствителен маркер при диагностициране на чернодробните заболявания от различен произход [38]. И двата елемента имат специфична роля в патогенезата и прогресията на вирусните хепатити. Не е напълно изяснено дали промененото съдържание на металите в кръвта е причина за чернодробна увреда при вирусните хепатити, или обратното. В литературата преобладават данните за значимо по-високи нива на серумна мед и по-ниски на цинк при пациенти с хроничен хепатит С (ХХС) [38,42, 44], макар че се срещат и противоположни наблюдения [37, 39]. С прогресиране на заболяването серумната мед се повишава.

Инфекцията с вирусен хепатит С е честа причина за хронични хепатити [40]. Около 3% от населението на Земята страда от ХХС [42]. Той се развива при около 70-80% от заразените възрастни лица. От 20 до 50% от болните развиват цироза

за период от около 10-20 години от началото на заболяването си [41]. При ХХС има повишен риск от развитие на цироза, фиброза, стеатоза и хепатоцелуларен карцином [40], както и на инсулинова резистентност и дисхормеостаза на микроелементите [42]. Сигнификантното повишение на медта и на желязото се разглежда като фактор, който медира развитието на цироза и причинява засилено липидно прекисно окисление с нарушение на чернодробния паренхим [43]. Някои автори разглеждат сигнификантно по-високите нива на мед при вирусните хепатити (А, В, С, D и Е) като защитна стратегия на организма [44]. Инфекцията с вирусен хепатит, освен че индуцира състояние на стимулиран оксидативен стрес [44], се характеризира и със спад в антиоксидантната защита [42].

АЦЕРУЛОПЛАЗМИНЕМИЯ

За първи път ацерулоплазминемията е описана през 1987 г. от Miyajima при жена на средна възраст с блефароспазъм, захарен диабет и дегенерация на ретината [1]. Първоначално пациентката е диагностицирана с БУ поради липсващ церулоплазмин, но също така с ниски нива на мед в серума и урината, които са очаквано високи при БУ. Ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) на мозъка показва натрупване на желязо в ЦНС, което заедно с желязо-дефицитната анемия и високия феритин, насочва анализите в друга посока. Генетично се доказва мутация в екзон 7 в гена за церулоплазмин. Така се установява състояние на липса на синтез на церулоплазмин, при което вторично се натрупва желязо системно в цялото тяло и в ЦНС като резултат от липсата на церулоплазмин. При пациенти с мутация в гена за церулоплазмин има едновременно натрупване на желязо в нервната тъкан, както и невронална смърт от дефицит на желязо – невродегенерация. Ацерулоплазминемията е с дебют в средната възраст и се характеризира с коварно дълго протичане, докато симптомите станат забележими. Установяват се пълна липса на церулоплазмин, анемия, повишен феритин, дегенерация на ретината, захарен диабет и невродегенеративни прояви (атаксия, дизартрия, дистония, когнитивни нарушения, паркинсонов синдром, специфични промени в ЯМР образа). По отношение на медния статус се установяват: нормална или ниска серумна мед, нормален или понижен хепсидин, чернодробни ензими в норма,

повишено съдържание на желязо в черния дроб. Дефектът при ацерулоплазминемиата предполага, че останалите ферооксидази успяват да се справят с баланса на желязото до определен момент и с течение на времето постепенното натрупване на желязо води до късно проявена клинична картина. Това разбиране на патологията на ферооксидазните ензими може да хвърли светлина върху развитието на симптоми от претоварване с желязо и при пациенти с БУ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Говорейки за баланс на медта в организма, понятията „повишена“ и „понижена“ мед биха били в известна степен подвеждащи, защото е важно да се познава вътрешното разпределение на медните фракции в смисъла на общата серумна мед. Представителността на „свободната“ мед, която не е в комплекс с церулоплазмина, е тази, на която се дължат токсичните ефекти, защото медните йони имат висока реактивоспособност и лесно влизат в окислително-редукционни процеси. Нюансите в познанието за микроелементите в норма и патология са свързани с балансираното им преразпределяне в клетката и между носещите протеини и свободните фракции. Разбирането на физиологията, патофизиологията, лабораторните аспекти в анализа на медния статус са добра основа за разбирането и своевременното реагиране при нарушен баланс.

Библиография

1. Kerkar N, Roberts E. Clinical and Translational Perspectives on Wilson Disease, Elsevier. Academic Press, 2019.
2. Babić Ž, Tariba B, Kovačić J et al. Relevance of serum copper elevation induced by oral contraceptives: a meta-analysis. *Contraception*, 2013, 87(6):790-800.
3. Squitti R, Polimanti R. Copper phenotype in Alzheimer's disease: dissecting the pathway. *Am J Neurodegener Dis*, 2013 Jun 21;2(2):46-56.
4. Squitti R, Siotto M, Polimanti R. Low-copper diet as a preventive strategy for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(Suppl. 2):S40-50.
5. Kaler SG. Diagnosis and therapy of Menkes syndrome, a genetic form of copper deficiency. *Am J Clin Nutr*, 1998, 67(5 Suppl):1029S-1034S.
6. Vairo FPE, Chwal BC, Perini S et al. A systematic review and evidence-based guideline for diagnosis and treatment of Menkes disease. *Mol Genet Metab*, 2019, 126(1):6-13.
7. Incecik F, Bisgin A, Yılmaz M. MEDNIK syndrome with a frame shift causing mutation in AP1S1 gene and literature review of the clinical features. *Metab Brain Dis*, 2018, 33(6):2065-2068.
8. Martinelli D, Travaglini L, Drouin CA et al. MEDNIK syndrome: a novel defect of copper metabolism treatable by zinc acetate therapy. *Brain*, 2013, 136(Pt 3):872-81.
9. Bindu PS, Chiplunkar S, Vandana et al. Huppke-Brendel Syndrome, 2019. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Mirzaa GM, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
10. De Romaña DL, Olivares M, Uauy R et al. Risks and benefits of copper in light of new insights of copper homeostasis. *J Trace Elem Med Biol*, 2011, 25; 3-13.
11. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol*, 2012, 56(3):671-85.
12. Roberts EA, Schilsky ML. American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology*, 2008, 47(6):2089-111.
13. Todorov T, Savov A, Jeleu H et al. Spectrum of mutations in the Wilson disease gene (ATP7B) in the Bulgarian population. *Clin Genet*, 2005, 68:474 .
14. Lo C, Bandmann O. Epidemiology and introduction to the clinical presentation of Wilson disease. *Handb Clin Neurol*, 2017, 142:717.
15. Mareček Z, Brůha R. Wilsonova choroba [Wilson's disease]. *Vnitr Lek*, 2013, 59(7):578-83.
16. Kostadinova A, Mihaylov M, Ivanova I et al. Nephrotic syndrome after treatment with D-penicillamine in a patient with Wilson's disease. *Rev Romana Med Labor*, 2014, 22(2):181-188.
17. Wong RJ, Gish R, Schilsky M et al. A clinical assessment of Wilson disease in patients with concurrent liver disease. *J Clin Gastroenterol*, 2011;45:267-73.
18. Lorincz MT. Neurologic Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci*, 2010,1184:173-87.
19. Dziezyc K, Litwin T, Czlonkowska A. Other organ involvement and clinical aspects of Wilson disease. *Handb Clin Neurol*, 2017,142:157-69.
20. Squitti R, Salustri C, Siotto M et al. Ceruloplasmin/Transferrin ratio changes in Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis*, 2010, 2011:231595.
21. Димитров И. Деменции и леки когнитивни нарушения: невроепидемиологични и диагностични аспекти. Варна, Актуална медицина Стиляна Савова, 2010.
22. Гатева П, Панагис М. Болестта на Алцхаймер – каква нова във фармакотерапията? *Медицински преглед*, 2011, 47(4):34-40.
23. Hayne D, Lim S, Donnelly P. Metal complexes designed to bind to amyloid-β for the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. *Chem Soc Rev*, 2014, 43(19):6701-15.
24. Vural H, Demirin H, Kara Y et al. Alterations of plasma magnesium, copper, zinc, iron and selenium concentrations and some related erythrocyte antioxidant enzyme activities in patients with Alzheimer's disease. *J Trace Elem Med Biol*, 2010; 24(3):169-73.

25. Squitti R. Copper subtype of Alzheimer's disease (AD): meta-analyses, genetic studies and predictive value of non-ceruloplasmim copper in mild cognitive impairment-conversion to full AD. *J Trace Elem Med Biol*, 2014, 28(4):482-5.
26. Squitti R. Copper dysfunction in Alzheimer's disease: from meta-analysis of biochemical studies to new insight into genetics. *J Trace Elem Med Biol*, 2012, 26(2-3):93-6.
27. Шотеков П, Георгиев Д, Никоевски Н и др. Дегенеративни заболявания на нервната система. В: Неврология, Шотеков П. София. АРСО – Асен Петров. Второ издание, 2010, 344-366.
28. White AR, Kanninen KM, Crouch PJ. Editorial: Metals and neurodegeneration: restoring the balance. *Front Aging Neurosci*, 2015, 7:127.
29. Mitra J, Vasquez V, Hegde PM et al. Revisiting Metal Toxicity in Neurodegenerative Diseases and Stroke: Therapeutic Potential. *Neurol Res Ther*, 2014, 1(2):1-9.
30. Hayne DJ, Lim S, Donnelly PS. Metal complexes designed to bind to amyloid- β for the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. *Chem Soc Rev*, 2014, 43(19):6701-15.
31. Multhaup G. Amyloid precursor protein, copper and Alzheimer's disease. *Biomed Pharmacother*, 1997, 51 (3): 105-11.
32. Varadarajan S, Yatin S, Aksenova M et al. Review: Alzheimer's amyloid beta-peptide-associated free radical oxidative stress and neurotoxicity. *J Struct Biol*, 2000, 130(2-3):184-208.
33. Mangialasche F, Polidori M, Monastero R et al. Biomarkers of oxidative and nitrosative damage in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Ageing Res Rev*, 2009, 8(4):285-305.
34. Salustri C, Barbati G, Ghidoni R et al. Is cognitive function linked to serum free copper levels? A cohort study in an normal population. *Clin Neurophysiol*, 2010, 121(4):502-7.
35. James SA, Volitakis I, Adlard PA et al. Elevated labile Cu is associated with oxidative pathology in Alzheimer disease. *Free Radic Biol Med*, 2012, 52(2):298-302.
36. Squitti R, Siotto M, Ivanova I et al. ATP7B and Alzheimer Disease. In: *Clinical and Translational Perspectives on Wilson Disease*, Academic Press, Elsevier, 2019, 427-436.
37. Marano M, Vespasiani U, Altamura C et al. Altered metal metabolism in patients with HCV-related cirrhosis and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*, 2015, 30(6):1445-52.
38. Rashed MN. The role of trace elements on hepatitis virus infections: a review. *J Trace Elem Med Biol*, 2011, 25(3):181-7.
39. Grüngreiff K, Hebell T, Gutensohn K et al. Plasma concentrations of zinc, copper, interleukin-6 and interferon- γ , and plasmadipeptidyl peptidase IV activity in chronic hepatitis C. *Mol Med Rep*, 2009, 2(1):63-8.
40. Guo CH, Chen PC, Ko WS. Status of essential trace minerals and oxidative stress in viral hepatitis C patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Med Sci*, 2013, 10(6):730-7.
41. Кръстев З. Хронични вирусни хепатити. В: Наръчник по хепато-гастроентерология за фамилия лекар. Изд. Иван Сапунджиев, 2002, 132-133.
42. Arciello M, Gori M, Balsano C. Mitochondrial dysfunctions and altered metals homeostasis: new weapons to counteract HCV-related oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 2013:971024.
43. Arain S, Kazi T, Afridi H et al. Estimation of copper and iron burden in biological samples of various stages of hepatitis C and liver cirrhosis patients. *Biol Trace Elem Res*, 2014, 160(2):197-205.
44. Liggi M, Sini M, Sorbello O et al. HBV and HCV infections in Wilson's disease patients: copper overload could be protective? *Clin Biochem*, 2012, 45(13-14):1095-6.

СЪОБЩЕНИЕ

УМБАЛСМ „Н. И. ПИРОГОВ” ЕАД – София
организира обучителни курсове за специалисти по здравни грижи на тема
ОВЛАДЯВАНЕ НА СПЕШНИ СЪСТОЯНИЯ

Курсът се състои от 30 часа, които представят различни форми на учебна натовареност:

- лекции – 10 часа;
- упражнения и семинари – 20 часа (изискват активност от страна на участниците и предполагат: самостоятелна работа по предварително зададени теми и участие в дебат по време на семинарите и ситуационна игра).

ЦЕЛ:

Да формира у курсистите познание за мястото и ролята на спешната медицинска помощ в системата на здравеопазването и да им се предоставят знания за ниво на здравно обслужване при спешните пациенти. Обучаващите се трябва да придобият умения, с които да могат да овладяват различни спешни състояния и да изработят подходящи реакции с цел да се прекъсне развитието и задълбочаването на съответната травма или заболяване, водещи до смърт или тежки, необратими морфологични и функционални увреди на жизненоважни органи и системи.

Записване и информация:

Отдел УНД

тел.: 02/91 54 400; 0882 000 706

Имейл: ndsk@pirogov.bg

Лице за контакти: Боряна Станоева