

2024/27/3-4

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 редколегиите.

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. Резюметата 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/Заклучение“. 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 „Заклучение/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 книжката (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 физик., 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

СПЕШНА МЕДИЦИНА

Спешност и неотложност в гастроентерологията. Остър панкреатит – оценка на настоящия опит и клиничен подход 105
Д. Тодорова, К. Данов

Остро варикозно кървене от гастроинтестиналния тракт – съвременен поглед и поведение..... 110
К. Данов

„Времето е мозък”: методи за подобрене на времето от врата до игла – ретроспективен анализ..... 118
Кр. Димитрова, В. Кирилова, И. Кади, М. Димитрова

Острата чернодробна порфирия в спешната медицина като диагностично предизвикателство. Клиничен случай..... 129
А. Топалова-Димитрова, А. Иванова, К. Данов

ХИРУРГИЧНИ СПЕЦИАЛНОСТИ

Клиничен случай. Билатерален и мултифокален тумор на Уортин 133
Св. Славков, Ал. Малинова, А. Щерев

Дирофилариоза в лицево-челюстната област: клиничен случай 136
Св. Славков, Ал. Малинова, В. Веселинов

ТЕРАПЕВТИЧНИ СПЕЦИАЛНОСТИ

Чревна микробиота. Антибиотик-асоциирана диария в гастроентерологичната практика 139
В. Чернишков, К. Данов

Клиничен случай и литературен обзор на тардивна дистония с лекарствено индуциран паркинсонизъм,
дължащ се на продължителна употреба на антипсихотици и антидепресанти..... 145
Я. Грънчарова, В. Василев, Дж. Самуел, Кр. Димитрова, М. Димитрова

Фулминантен белодробен оток след венозно приложение на контрастна материя при компютърнотомографско
изследване на корем – клиничен случай 152
С. Косева, С. Хабилов, С. Милушев, К. Керим, Г. Давидова

Концентрична склероза на Baló – рядко срещано заболяване в спектъра на демиелинизиращите
заболявания – клиничен случай 157
Я. Грънчарова, И. Кади, Кр. Димитрова, М. Димитрова

Повишен CSF протеин 14-3-3 при пациенти с бързо прогресираща деменция: два случая
на вероятна болест на Кройцфелд–Якоб 163
Кр. Димитрова, Б. Вучкова, Дж. Самуел, Цв. Колева, С. Тодорова, М. Димитрова

CONTENTS

EMERGENCY MEDICINE

Emergency and urgency in gastroenterology. Acute pancreatitis – assessment of current experience and clinical approach 105
D. Todorova, K. Danov

Acute variceal bleeding from gastrointestinal tract: actual view and management 110
K. Danov

“Time is brain”: methods for improving door-to-needle time – a retrospective analysis 118
K. Dimitrova, V. Kirilova, I. Kadi, M. Dimitrova

Acute hepatic porphyria in emergency medicine as a diagnostic challenge: a clinical case report 129
A. Topalova-Dimitrova, A. Ivanova, K. Danov

SURGICAL PROFILE

Bilateral multifocal Warthin’s tumor: clinical case report 133
S. Slavkov, A. Malinova, A. Shterev

Dirofilariasis in maxillofacial area: clinical case report..... 136
Sv. Slavkov, A. Malinova, V. Veselinov

THERAPEUTIC PROFILE

Gut microbiota. Antibiotic-associated diarrhea in gastroenterological practice 139
V. Chernishkov, K. Danov

A clinical case study and review of tardive dystonia with drug-induced parkinsonism due to long-term use
of antipsychotics and antidepressants..... 145
Y. Grancharova, V. Vasilev, J. Samuel, K. Dimitrova, M. Dimitrova

Fulminant pulmonary edema following intravenous administration of contrast media in computed tomographic
study of abdomen – clinical case report 152
S. Kosseva, S. Habilov, S. Milushev, K. Kerim, G. Davidova

Concentric sclerosis of Baló – a rare disease in the spectrum of demyelinating diseases – a clinical case report 157
Y. Grancharova, I. Kadi, K. Dimitrova, M. Dimitrova

Elevated CSF protein 14-3-3 in patients with rapidly progressive dementia: two case reports of suspected Creutzfeldt–Jakob disease 163
K. Dimitrova, B. Vuchkova, J. Samuel, Tsv. Koleva, S. Todorova, M. Dimitrova

СПЕШНА МЕДИЦИНА 3-4/2024

ISSN 0861-9964

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

Печатни коли 9

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

СПЕШНА МЕДИЦИНА

СПЕШНОСТ И НЕОТЛОЖНОСТ В ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯТА. ОСТЪР ПАНКРЕАТИТ – ОЦЕНКА НА НАСТОЯЩИЯ ОПИТ И КЛИНИЧЕН ПОДХОД

Д. Тодорова, К. Данов

Отделение по гастроентерология, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ – София

EMERGENCY AND URGENCY IN GASTROENTEROLOGY. ACUTE PANCREATITIS – ASSESSMENT OF CURRENT EXPERIENCE AND CLINICAL APPROACH

D. Todorova, K. Danov

Gastroenterology Department, UMHATEM N. I. Pirogov, Sofia, Bulgaria

Резюме

Острият панкреатит е гастроентерологично заболяване, което се определя като спешна причина за хоспитализация. Съвременната гастроентерология разполага с множество инструменти – терапевтични и инвазивни, за контрол на болестния процес. Представяме клинично наблюдение при 282 хоспитализирани пациенти с остър панкреатит, при които са приложени консервативна, интервенционална и хирургична терапия. Оценени са резултатите и е направена оценка на възприетия стандарт на поведение. Динамичното проследяване на органното увреждане и определяне на тежестта на болестта, непрекъснатият клиничен и ехографски контрол са предпоставка за редуциране на необходимостта от оперативно лечение и прецизиране на пациентите с нужда от пункционно лечение. Провеждането на пункции и дренажи под ултразвуков контрол се явява алтернатива както на хирургията, така и на продължителната консервативна терапия.

Ключови думи: остър панкреатит, консервативна, интервенционална и хирургична терапия

Abstract

Acute pancreatitis is a gastroenterological disease that is defined as an urgent cause of hospitalization. Modern gastroenterology has many opportunities – therapeutic and invasive, to control the disease process. We present clinical observation of 282 hospitalized patients with acute pancreatitis, in whom conservative, interventional and surgical therapies were applied. The results are evaluated, and an assessment of the adopted standard of carrying out is made. Dynamic monitoring of organ damage and determination of the severity of the disease, continuous clinical and ultrasound control are a prerequisite for reducing the need for surgical treatment and specifying patients in need of puncture treatment. Ultrasound-guided punctures and drainages are an alternative to both the surgery and long-term conservative therapy.

Key words: acute pancreatitis, conservative, interventional and surgical therapies

Острият панкреатит е гастроентерологично заболяване, което се определя като спешна причина за хоспитализация [1]. Състоянието има приблизителен годишен дял от половината от посещенията в спешни отделения по повод гастроинтестинални оплаквания [1, 2]. Състоянието се

определя като спешно и изисква масивна терапия, оценка на необходимостта от интервенционална или хирургична намеса [3].

Съществуват различни модели в организацията на спешната медицина. Прави се преценка на пациентите от специалист по спешна медици-

на и започване на терапията в спешното звено или консултация и лечение от специалисти по хирургия, вътрешна медицина, гастроентерология и анестезиология и интензивна медицина при тежките хемодинамично нестабилни пациенти. Дебятът продължава, като националните програми се адаптират с нивото на медицинската наука и кадровия потенциал на съответната държава [1, 2, 3].

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ И ХИБРИДНА МЕДИЦИНА

Гастроентерологията започва своето развитие и влияние в общата медицина от XVIII век. През 20-и век тя става самостоятелна дисциплина, субординирана на вътрешните болести. В България тя се обособява сравнително рано – 40-те години на XX век. Развитието на ендоскопията и ехографията е поверено на гастроентеролозите, като въвеждането на интервенционални процедури под ултразвуков контрол постави специалността на високо атрактивно ниво [4, 5].

Гастроентеролозите влязоха в обсега на т.нар хибридна медицина, т.е. провеждане на алтернативни методи за намаление на риска и обема на инвазията и съвместен контрол със специалисти хирурзи. Променят се остарели постулати, утвърдени позиции и консенсуси относно гастроентеролога в диагностиката и лечението на редица заболявания [3, 4, 5, 6].

ОСТЪР ПАНКРЕАТИТ

Острият панкреатит е остро, първично или съпътстващо, възпаление на панкреаса, характеризиращо се с неконтролирано активиране на собствените ензими. Може да завърши с пълно възстановяване, но може да протече тежко и да включи в болестния процес органи и системи, застрашвайки живота на пациента. Острият панкреатит е сложно заболяване, което варира по тежест и ход. Бързата диагностика и стратификацията на тежестта влияят върху правилното лечение. Системите за оценяване са полезни добавки, но не трябва да заместват клиничната преценка. Управлението на течностите и храненето са много важни аспекти на грижите за пациентите с остър панкреатит [1, 2, 6].

Класификация от Атланта [6]

Диагнозата остър панкреатит се поставя с два от трите облигатни критерия: а) абдоминална бол-

ка; б) серумна амилаза или липаза; в) образ от ултразвук или КТ (образът доказва патологични промени, ограничени в жлезата, в парапанкреасната мастна тъкан и излив, включително некроза в ретроперитонеума и абдомена) [6].

Форми на болестта:

– Лека – без тежко органно увреждане, локални и системни компликации. *Restitutio ad integrum* се постига за период от около една седмица [7-11].

– Умерена – транзитно органно увреждане, локални компликации и коморбидност, наличие на екзацербация [7, 8].

– Тежки – персистиращо органно увреждане с декомпенсация повече от 48 часа, наличие на локални усложнения като перипанкреасни колекции, панкреасна некроза (стерилна или инфектирана), тежки промени до т.нар. *walled-off* некроза [8-13].

– Критична – тежка форма със системно мултиорганно засягане.

Ревизирана Атланта класификация [1, 6]

В зависимост от наличието или не на органно нарушение – транзитно или персистиращо, се определя и степента на тежестта (лека, умерна, тежка, критична) [7-10]. Дефинират се две клинични фази:

- Ранна (първа седмица) степента се определя от наличие или не на полиорганна симптоматика [8-12].

- Късна след 1 седмица: тежестта се определя от локалните компликации и наличието на системно органно увреждане [8-13].

Атланта класификацията разделя острите панкреатити на два основни типа: интерстициален, едематозен и некротизиращ, който преминава в субтипове на паренхимна некроза и перипанкреасна некроза [8-17].

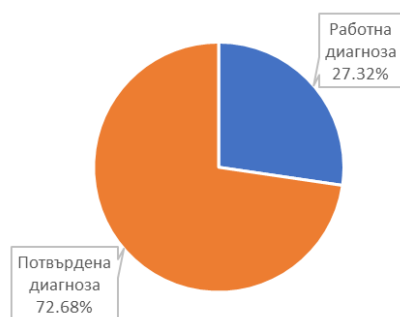
Клинично наблюдение

Анализирани са пациенти, хоспитализирани в УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ с диагнозата остър панкреатит, преминали през приемните кабинети по гастроентерология и хирургия. Оценени са тежестта на заболяването, етиологията на панкреатита и е предприет съответният терапевтичен подход съгласно актуалните препоръки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За периода от 01.01.2021 до 31.12.2024 г. са анализирани данните на 388 пациенти с приемна

диагноза „остър панкреатит“. При 282 пациенти е потвърдена приемната диагноза, което представлява 72.68% от пациентите с подозирано заболяване (фиг. 1).



Фиг. 1. Поставяне на диагнозата

Независимо от първоначалния преглед, пациентите са хоспитализирани в Отделение по гастроентерология на УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“, където са извършени абдоминална ехография и оценка на критериите за поставяне на диагнозата. Пациентите, при които се е наложило хирургично лечение, са хоспитализирани в клиниките по хирургия на лечебното заведение.

Възраст на пациентите 52.22 ± 0.82 години ($\pm 1.58\%$), 61 жени, останалите мъже. Ултразвукова оценка е извършвана средно на всеки 1,4 леглодни.

РЕЗУЛТАТИ

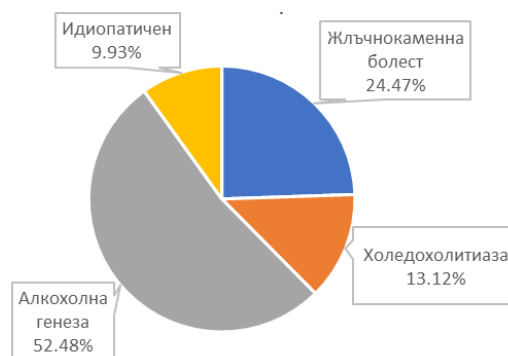
По отношение на етиологията се установява съответно: жлъчнокаменна болест при 69 доказани случая, или 24.47%, холедохолитиаза при 37 пациенти, или 13.12%, и подозирана алкохолна генеза при 176 пациенти или 62.41%. Резултатите по отношение на етиологията са представени на фиг. 2.



Фиг. 2. Етиология

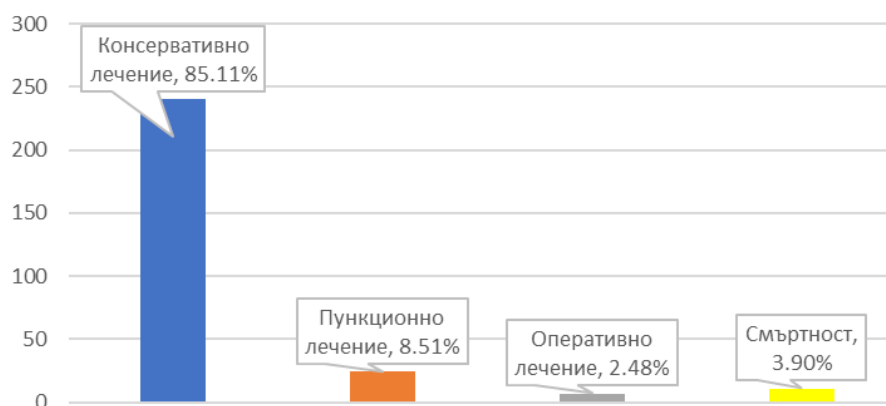
При определянето на етиологията прави впечатление, че прием на алкохол отричат 132 паци-

енти, но при внимателна оценка на анамнезата и параклиничните резултати, включително изследване на алкохол в серум при прием на пациента, се установяват едва 28 пациенти, при които няма данни за алкохолна злоупотреба. При тези 28 пациенти не се установяват и данни за билиарен панкреатит. Сформирана чернодробна цироза се установява при 68 пациенти от употребяващите алкохол, като 12 са жени. Установен е 1 случай на пациент с активен ХУХК, който е приемал минимални количества алкохол. На база на описаната допълнителна оценка по отношение на етиологията е изведена допълнителна група – идиопатичен панкреатит, която представлява 9.93% от общия брой пациенти. Коригираната оценка на етиологията е представена на фиг. 3.



Фиг. 3. Коригирана оценка на етиологията

Терапевтичният подход при пациентите е ключов момент и решението се взема след оценка на критериите, съгласно представените класификации. Оточна форма: пациентите са с билеопанкреатит или алкохолен панкреатит. Съпътстващата патология на гастроинтестиналния тракт е оценена чрез ендоскопско изследване. Хеморагично-некротичната форма налага провеждане на целенасочени пункции с диагностична и лечебна цел, дренажно лечение или преценка за оперативно лечение. Интервенционални процедури под ултразвуков контрол са извършени при 24 пациенти/8.51%. Пункция при 15 пациенти, дренаж при 9. Оперативно лечение е предприето при 7 пациенти/2.48%. Консервативното лечение е било достатъчно и е довело до реконвалесценция при 240 пациенти, или 85.11%. Смъртност – 11 пациенти/3.90%. Смъртност при пациентите с интервенционални процедури под ултразвуков контрол не е установена. Резултатите по отношение на терапевтичния подход са представени в графичен вид на фиг. 4.



Фиг. 4. Терапевтичен подход

ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ И ИЗВОДИ

Установява се изключително ниска честота на оперативното лечение и 3 пъти по-висока честота на интервенционалните процедури под ултразвуков контрол. Наложен е вътрешен стандарт за поведение при такива пациенти. Налага се хибриден подход при оценката на пациентите с налагане на консервативно и интервенционално лечение с ниска смъртност. Установява се относително висок дял на пациентите с форми на жлъчнокаменна болест, включително холедохолитиаза. Независимо от формата на панкреатита, прави впечатление алкохолната генеза, която представлява приблизително половината от наблюдаваните случаи. Трябва да се отбележат данните за самооценката на пациента като дела на пациентите с алкохолна злоупотреба, които не приемат употребата на алкохол за причина за заболяването. Представеният резултат показва особено висок дял на такива пациенти и поставя множество допълнителни въпроси. Отчетената смъртност не надвишава представената в световната литература и е по-ниска в сравнение с голяма част от достъпните проучвания. Резултатът се дължи на прецизната оценка на пациентите, подлежащи на пункционна терапия или хирургия. Пункционната терапия показва изключително добър профил на безопасност.

Днес гастроентерологията, за разлика от тази на нашите предшественици, е различна по обем и дейност – ендоскопия и ехография с надградени интервенционални процедури (хибридност). Острият панкреатит, както кървенето от ГИТ, острата чернодробна недостатъчност и други гранични състояния на абдоминалните болести, трябва да

се оценяват от специалистите по гастроентерология с активно използване на хибридният подход и съвместна терапия с други специалисти – хирурзи.

Динамичното проследяване на органното увреждане и определяне на тежестта на болестта, непрекъснатият клиничен и ехографски контрол са предпоставка за редуциране на необходимостта от оперативно лечение и прецизиране на пациентите с нужда от пункционно лечение. Провеждането на пункции и дренажи под ултразвуков контрол е алтернатива както на хирургията, така и на продължителната консервативна терапия. Своевременно диагностициране и лечение на основни коморбидни нарушения, застрашаващи болния със системен инфламаторен отговор, е предпоставка за високата успеваемост на консервативната терапия. Постоянният контакт с хирург определя своевременната оценка на поява на индикации за оперативно лечение.

Като се изключат болните с манифестирани системни поражения, които застрашават живота (т.нар. критични форми, около 2-5%), пациентите с остър или обострен панкреатит е уместно да постъпват в структури с изграден вътрешен стандарт на поведение. Случаите с оформяне на панкреасни или парапанкреасни колекции подлежат на пункционно и дренажно лечение, докато инфламацията на панкреасната и перипанкреасна некроза (пурулентен панкреатит) подлежат на оперативно лечение.

Библиография

1. Hawatian K, Sidani M, Hagerman T et al. Contemporary Approach to Acute Pancreatitis in Emergency Medicine. J Am Coll Emerg Physicians Open, 2025 Feb 18;6(2):100063.

2. McHenry N, Shah I, Ahmed A et al. Racial variations in pain management and outcomes in hospitalized patients with acute pancreatitis. *Pancreas*, 2022, 51(9), 1248-1250.
3. Chatila AT, Bilal M, Guturu P. Evaluation and management of acute pancreatitis. *World J Clin Cases*, 2019, 7(9), 1006-1020.
4. Bougard M, Barbier L, Godart B et al. Management of biliary acute pancreatitis. *J Visc Surg*, 2019, 156(2), 113-125.
5. Burrowes DP, Choi HH, Rodgers SK et al. Utility of ultrasound in acute pancreatitis. *Abdom Radiol (NY)*, 2020, 45(5), 1253-1264.
6. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet*, 2015, 386(9988), 85-96, 10.1016/S0140-6736(14)60649-8.
7. Brizi MG, Perillo F, Cannone F et al. The role of imaging in acute pancreatitis. *Radiol Med*, 2021, 126(8), 1017-1029.
8. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C et al. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*, 2013, 62(1), 102-111.
9. Otsuki M, Takeda K, Matsuno S et al. Criteria for the diagnosis and severity stratification of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(35), 5798-5805.
10. Burrowes DP, Choi HH, Rodgers SK et al. Utility of ultrasound in acute pancreatitis. *Abdom Radiol (NY)*, 2020, 45(5), 1253-1264.
11. Fei Y, Li WQ. Effectiveness of contrast-enhanced ultrasound for the diagnosis of acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*, 2017, 49(6), 623-629.
12. Smajerova M, Petrasova H, Little J et al. Contrast-enhanced ultrasonography in the evaluation of incidental focal liver lesions: A cost-effectiveness analysis. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(38), 8605-8614.
13. Kimura Y, Arata S, Takada T et al. Gallstone-induced acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2010, 17(1), 60-69.
14. Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE et al. Whitcomb, ACG Clinical guideline: chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(3), 322-339.
15. Ashraf H, Colombo JP, Marcucci V et al. A clinical overview of acute and chronic pancreatitis: the medical and surgical management. *Cureus*, 2021, 13(11), Article e19764.
16. Beyer G, Hoffmeister A, Lorenz P et al. Clinical Practice guideline – acute and chronic pancreatitis. *Dtsch Arztebl Int*, 2022, 119(29-30), 495-501.
17. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg*, 2019, 14, 2.
18. Bruno MJ. Endoscopy in gallstone pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2023, 33(4), 701-707.

✉ *Адрес за кореспонденция:*
 Доц. д-р Камен Данов
 e-mail: danov@doctor.bg

ОСТРО ВАРИКОЗНО КЪРВЕНЕ ОТ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИЯ ТРАКТ – СЪВРЕМЕНЕН ПОГЛЕД И ПОВЕДЕНИЕ

К. Данов

Отделение по гастроентерология, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ – София

ACUTE VARICEAL BLEEDING FROM GASTROINTESTINAL TRACT: ACTUAL VIEW AND MANAGEMENT

K. Danov

Gastroenterology Department, UMHATEM “Pirogov”, Sofia, Bulgaria

Резюме

Острото варикозно кървене може да бъде фатално усложнение при пациенти с чернодробна цироза. При пациенти с декомпенсирана чернодробна цироза, придружена от асцит или чернодробна енцефалопатия, острото варикозно кървене е свързано с висока смъртност. Ето защо навременната ендоскопска хемостаза и предотвратяването на рецидив на кървенето са най-важни. Целите на лечението при остро варикозно кървене са коригиране на хиповолемията, постигане на бърза хемостаза и предотвратяване на ранно повторно кървене, усложнения, свързани с кървене, и влошаване на чернодробната функция. Ако се подозира варикозно кървене, лечението с вазопресори и антибиотици трябва да започне незабавно при пристигането в болницата. Освен това, за да се постигне хемодинамична стабилност, нивото на хемоглобина трябва да се поддържа над 80 g/l, систолно кръвно налягане между 90 и 100 mm Hg, сърдечна честота – под 100/min, и централно венозно налягане от 1 до 5 mm Hg. Когато пациентът стане хемодинамично стабилен, хемостазата трябва да се постигне чрез извършване на ендоскопия възможно най-скоро. При кървене от варици на хранопровода обикновено се извършва ендоскопско варикозно лигиране, а при кървене от варици на стомаха се извършва основно ендоскопска склеротерапия. При наличие на пречки за хемостазата чрез ендоскопия може да се предприемат допълнителните форми на терапия, като същевременно се поддържа хемодинамична стабилност на пациента.

Ключови думи: остро варикозно кървене, хемостаза, ендоскопия

Abstract

Acute variceal bleeding can be a fatal complication in patients with cirrhosis. In patients with decompensated cirrhosis accompanied by ascites or hepatic encephalopathy, acute variceal bleeding is associated with a high mortality rate. Therefore, timely endoscopic hemostasis and prevention of rebleeding are of paramount importance. The goals of treatment for acute variceal bleeding are to correct hypovolemia, achieve rapid hemostasis, and prevent early rebleeding, bleeding complications, and deterioration of liver function. If variceal bleeding is suspected, treatment with vasopressors and antibiotics should be initiated immediately upon arrival at the hospital. In addition, to achieve hemodynamic stability, hemoglobin levels should be maintained at >80 g/L, systolic blood pressure from 90 to 100 mm Hg, heart rate <100 bpm, and central venous pressure of 1 to 5 mm Hg. When the patient is hemodynamically stable, hemostasis should be achieved by performing endoscopy as soon as possible. For bleeding esophageal varices, endoscopic variceal ligation is usually performed, and for bleeding gastric varices, endoscopic variceal obturation is primarily performed. If hemostasis is considered difficult to achieve by endoscopy, rescue therapy can be performed while maintaining the patient hemodynamically stable.

Key words: acute variceal bleeding, hemostasis, endoscopy

ВЪВЕДЕНИЕ

Вариците на хранопровода представляват разширени вени в долната му част, които възникват вследствие на портална хипертония – повишено налягане в порталната венозна система. Това състояние е сериозно и може да доведе до животозастрашаващи усложнения като масивни кръвотечения, което го прави важен медицински проблем. Вариците на хранопровода са често срещани при пациенти с чернодробни заболявания като цироза на черния дроб, която води до нарушено циркулиране на кръвта през черния дроб и повишаване на налягането в порталната венозна система [1, 2].

Острото варикозно кървене е фатално усложнение при пациенти с чернодробна цироза. При пациенти с декомпенсирана чернодробна цироза, придружена от асцит или чернодробна енцефалопатия, острото варикозно кървене е свързано с висока смъртност. Близко 50% от пациентите с новодиагностицирана чернодробна цироза имат придружаващи варици; всяка година се развиват нови варици или съществуващите се влошават при 7% от пациентите [2, 3] и първото кървене се появява при 12% от пациентите на годишна база [4]. Рисковите фактори за варикозно кървене включват размера на варикса, „червени петна“ на повърхността му и степента на влошаване на чернодробната функция [5]. Консумацията на алкохол също е рисков фактор за варикозно кървене. В проучване върху пациенти с големи варици, показващи „червени петна“, и със степен, по-висока от F2, натрупаната честота на кървене след 2 години е по-висока при 57% при пациенти, които продължават да употребяват алкохол, в сравнение с 35% при пациенти, които се въздържат [6]. Установява се, че 6-седмичната смъртност поради варикозно кървене е 15-20%, а при пациенти с тежка декомпенсирана чернодробна цироза с по-висока от степен C по Child-Turcotte-Pugh (Child-Pugh) смъртността нараства до 30% [7, 8, 9]. Това е причината при пациенти с остро варикозно кървене навременната ендоскопска хемостаза и предотвратяването на повторно кървене да са от особена важност. Целите на лечението при остро варикозно кървене са: 1) коригиране на хиповолемията, 2) бързо постигане на хемостаза, 3) предотвратяване на ранно повторно кървене, 4) предотвратяване на услож-

нения, свързани с кървенето, и 5) предотвратяване на влошаване на чернодробната функция [10].

ОЦЕНКА НА ТЕЖЕСТТА И ПОСТИГАНЕ НА ХЕМОДИНАМИЧНА СТАБИЛНОСТ ПРИ ОСТРО ВАРИКОЗНО КЪРВЕНЕ

Първата стъпка от лечението при пациенти с варикозно кървене е оценка на тежестта на кървенето и постигане на хемодинамична стабилност чрез прилагане на адекватни минимални количества заместващи течности и кръвопреливане. Независимо от значението на адекватното обемно заместване, за разлика от пациентите с неварикозно кървене, големите обеми за трансфузия и/или електролити при пациенти с варикозно кървене може да реактивират кървенето в резултат на повишено портално венозно налягане поради увеличен интраваскуларен обем и след хемостаза могат да възникнат усложнения като белодробен оток и асцит [10, 11]. Препоръчително е нивата на хемоглобина да се поддържат от 80 до 100 g/L [10], въпреки че е по-добре да се поддържат на 80 g/L [11]. Систолното налягане трябва да се поддържа между 90 и 100 mm Hg, сърдечна честота < 100/min и централното венозно налягане – от 1 до 5 mm Hg [12]. Пациентите с варикозно кървене имат придружаваща чернодробна дисфункция, свързана с коагулационни нарушения, което налага приложение на пряко замразена плазма (FFP) или тромбоцитен концентрат (PC) [12]. Поставянето на централен венозен път може да причини усложнения като пневмоторакс, следователно трябва да се извършва само при крайна необходимост [13].

ТЕРАПИЯ

Приложение на спланхникусови вазоконстриктори

Приложението на спланхникусови вазоконстриктори и антибиотици още в началото на терапията в спешното отделение се препоръчва при пациенти, за които се подозира, че имат варикозно кървене [14]. Средствата, използвани за хемостаза при пациенти с варикозно кървене, са вазопресин или неговият аналог терлипресин (триглицилизин вазопресин) и соматостатин или неговият аналог октреотид. Тези средства пряко или индиректно водят до констрикция на съдове-

те на стомашно-чревния тракт, като по този начин намаляват съдовия приток към порталната вена и понижават порталното венозно налягане, което води до индиректна хемостаза. Вазопресинът е мощен спланхникусов вазоконстриктор, ефективен за постигане на хемостаза при варикозно кървене; въпреки това, поради неговите сърдечно-съдови неблагоприятни ефекти, понастоящем не се препоръчва употребата му като самостоятелно терапевтично средство. Комбинираната терапия с вазопресин и нитроглицерин показва по-добри хемостатични ефекти от вазопресин самостоятелно и е свързана с по-ниска честота на сърдечно-съдови усложнения [15]. Терлипресин има двоен ефект: системен вазоконстриктивен ефект и директен спланхникусов вазоконстриктивен ефект, когато се разгради до вазопресин. Това е единственото терапевтично средство, което показва доказателства за намаляване на смъртността при пациенти с остро кървене от варици, и може да се използва самостоятелно, тъй като води до по-малко сърдечно-съдови усложнения [16]. Терлипресинът има по-изразен ефект от плацебо и вазопресин и води до съизмерим хемостатичен ефект с балонната тампонада [17]. В повечето случаи първоначално се прави интравенозно приложение на 1-2 mg терлипресин, а след това непрекъснато се инжектират 1 до 2 mg на всеки 4-6 часа. Соматостатинът позволява непряка спланхникусова вазоконстрикция чрез инхибиране на вазодилаторни пептиди като глюкагон. Освен това, тъй като соматостатинът има слаби системни вазоконстрикторни ефекти, прогнозира се, че неговите системни нежелани ефекти са по-редки. Той е по-ефективен от плацебо или вазопресин и когато се използва като подготвителна терапия до осъществяване на ендоскопско варикозно лигиране (EVL) [18, 19]. Соматостатинът има съизмерим хемостатичен ефект с балонната тампонада [18, 19]. Полуживотът на соматостатин е много кратък, от 1 до 2 минути; следователно е необходимо продължителна интравенозна инфузия или използване на перфузор. След първоначалното интравенозно приложение на 250 µg той се смесва с 5% разтвор на декстроза и се използва като инфузия при 250 µg/час (6 mg/ден) [19]. Октреотидът е октапептид, съдържащ четири аминокиселинни вериги, идентични на соматостатина и действа за намаляване на портално-латералната циркулация. Тъй като има по-дълъг

полуживот от соматостатин (1 до 2 часа), е възможно по-стабилно приложение, като 0,025 до 0,05 mg се прилагат като инфузия. Прилагането на вазоконстриктори трябва да започне възможно най-скоро при хоспитализация на пациенти и преди ендоскопското лечение [19].

Приложение на антибиотици

При пациенти с чернодробна цироза и варикозно кървене често се срещат бактериални инфекции като спонтанен бактериален перитонит. Тези бактериални инфекции присъстват при 35% до 66% от пациентите с чернодробна цироза с кървене от варици и са рисков фактор за ранно повторно кървене [20]. Антибиотичната профилактика може да увеличи процента на преживяемост [21], следователно прилагането на антибиотици при пациенти с варикозно кървене е от съществено значение и се извършва веднага щом пациентът бъде хоспитализиран [22]. Средства като Norfloxacin действат селективно срещу грам-отрицателните бактерии на стомашно-чревния тракт и той се прилага перорално в доза от 400 mg, двукратно дневно, в продължение на 1 седмица [23]. При перорално приложение на антибиотици не се препоръчват хинолони като ципрофлоксацин или офлоксацин, но могат да се прилагат интравенозно [23, 24]. Проучване върху пациенти с декомпенсирана чернодробна цироза и варикозно кървене съобщава, че прилагането на 1 g цефтриаксон веднъж дневно е по-ефективно от пероралния норфлоксацин [24]. Системното приложение на антибиотици обикновено се извършва за 3-7 дни; необходимо е обаче допълнително проучване за определяне на подходящия период [24].

Ендоскопска хемостаза

Време за ендоскопска хемостаза

За да се постигне хемостаза, ендоскопското лечение трябва да се извърши след като при пациента с остро варикозно кървене се постигне хемодинамична стабилност. В проучване на 210 пациенти с остро варикозно кървене и хемодинамична стабилност, извършването на ендоскопско лечение на 4, 8 и 12 часа след пристигането в болницата не повлиява значително процента на смъртност [25]. Друго проучване препоръчва извършването на ендоскопия до 15 часа след пристигането в болница [26]. Препоръчва се ендоскопската диагноза при непознати пациенти

да се извърши на 12-ия час от хоспитализацията [27], но решението за извършване на спешна ендоскопия трябва се взема в зависимост от състоянието на пациента. Оценката се извършва въз основа на жизнените показатели и количеството на кръвоизлива, както и данните за активно кървене [27]. При пациенти със стабилни жизнени показатели, ако се счита, че пациентът няма признаци на активно кървене или е приемал храна преди по-малко от 4 часа, трябва да се отложи ендоскопската манипулация [13].

Ендоскопско лечение на варици на хранопровода

Ендоскопските методи за лечение на варици на хранопровода включват ендоскопско връзково лигиране (EVL) и ендоскопска инжекционна склеротерапия (EIS). EVL се извършва чрез поставяне на челото на ендоскопа на устройство за лигиране чрез освобождаване на еластична лента [28]. При активно кървящи варици е по-добре да се извърши профилактично лигиране на вариците в рамките на от 10 mm до 5 cm от гастроезофагеалната връзка. В случай, че е трудно да се намери фокусът на кървене поради липсата на ясно зрително поле, капачката на върха на ендоскопа може да се контролира, за да се приложи натиск проксимално и дистално на предполагаемата точка на кървене за прецизното ѝ определяне [28, 29]. Ако огнището на кървене не бъде намерено въпреки това усилие, лигирането на варикса в рамките на 5 cm от гастроезофагеалната връзка може да намали или преустанови кървенето и да позволи лесното намиране на огнището на кървене [29]. EIS се извършва чрез инжектиране на склерозиращ агент във варикса и лечението завършва чрез предизвикване на тромбоза на варикса [30]. При този метод пълното заличаване на варикса е най-важно за предотвратяване на рецидив. Използват се различни склерозиращи агенти като 5% етаноламин олеат, цианоакрилат или натриев моруат [28, 30]. Тъй като 5% етаноламин олеат има силен хемолитичен ефект и може да причини хемоглобинурия или бъбречна недостатъчност, когато се инжектира системно в големи дози, дозата, която трябва да се използва за лечение, трябва да бъде в рамките на 0,4 mL/kg [29]. Поради по-висока честота на усложнения склеротерапията излиза от рутинната практика, но през последните години започва по-честата ѝ употреба, особено при стомашни варици [28]. EVL

и EIS показват подобен ефект при прилагане при остро кървене. Въпреки това нивата на смъртност и усложнения са значително по-високи при EIS [30]. Това е причината склеротерапията да не се препоръчва като терапия от първа линия за ендоскопско лечение при варикозно кървене и може да се опита само в случай, че ендоскопско връзково лигиране е неуспешно, или ако е невъзможно да се извърши връзково лигиране [31].

Ендоскопско лечение на стомашни варици

Известно е, че стомашни варици присъстват при приблизително 20% от пациентите с портална хипертония. Честотата на кървене от варици на стомаха е по-ниска от тази на кървене от варици на хранопровода. Въпреки това поради анатомичното местоположение на вариците и характеристиките на кръвния поток смъртността е висока. Стомашните варици могат да бъдат класифицирани като гастроезофагеални (GOVs), ако стомашните варици образуват езофагеални варици след пресичане на гастроезофагеалната връзка, и като изолирани стомашни варици (IGVs), ако не са придружени от варици на хранопровода. GOV могат допълнително да бъдат класифицирани като GOV1, които са сравнително прави стомашни варици, образувани по малката кривина, или GOV2, които са дълги извити стомашни варици, образувани върху стомашния фундус. IGV могат допълнително да бъдат класифицирани като IGV1, които са изолирани варици, образувани върху стомашния фундус, или IGV2, които са ектопични стомашни варици, образувани в корпуса на стомаха, антрума или пилора [30]. Съобщава се, че EVL е ефективен при лечението на малки стомашни варици на формата GOV1 или IGV1 [33]. Тъй като стомашната лигавица е по-дебела от лигавицата на хранопровода, лигатурната лента може да падне по-лесно, като при по-големи варици или IGV влиза в съображение комбинираната терапия с EIS [33]. Освен това получаването на ясно зрително поле с фиксираната капачка на ендоскопа може да бъде трудно поради анатомичното местоположение и лигирането е невъзможно за големи варици (> 2 cm). В сравнение с вариците на хранопровода рискът от кървене поради образуването на язвен дефект след лигиране е висок и има съобщения за стомашна перфорация поради прекомерната аспирационна мощност, необходима за лигирането [33, 34]. EIS с 5% етаноламин олеат или етилов алкохол не

се препоръчва за лечение на GOV2 или IGV1 поради ниския процент на успех и високия процент на повторно кървене и усложнения [34, 35, 36]. За GOV2 и IGV1 форми на стомашни варици ендоскопска варикозна обтурация (EVO) е терапия от първа линия [37]. Използват се цианоакрилатни тъканни лепила като N-бутил-цианоакрилат (хистоакрилат), изобутил-2-цианоакрилат или 2-октил цианоакрилат [37, 38, 39, 40]. Хистоакрилатът е нетоксично синьо багрило, което действа като мощно лепило, когато прави контакт с водата в кръвта или тъканите. След това образуваният полимер емболизира кръвоносния съд и заличава варикса, като по този начин проявява бърз хемостатичен ефект [39, 40]. Реакцията на чуждо тяло причинява остра некроза на съдовия ендотел и некротизираните и фиброзираните съдови стени отпадат и се евакуират след 2-3 месеца [41]. Когато се инжектира цианоакрилат през канала на ендоскопа, се препоръчва да се въведе в лумена на канала с неутрално масло, за да се избегне запушване на работния канал [41]. Когато се осигури ясно зрително поле за удобно инжектиране, твърде голямото огъване на върха на ендоскопа може да доведе до пробив на канала на ендоскопа от иглата на инжектора. Инжекторът трябва да се промие с 1 до 2 ml нормален физиологичен разтвор преди пробиване на кървящия варикс. Когато размерът на стомашния варикс е голям, поставянето на инжектора твърде дълбоко може да доведе до вмъкване на част от инжектора във варикса с върха на иглата и това може да попречи на адекватното заличаване на варикса след инжектиране на цианоакрилат [41, 42]. Цианоакрилатът трябва да се зареди непосредствено преди инжектиране, тъй като може лесно да полимеризира. Тъй като може да се втвърди и да повреди ендоскопската апаратура, цианоакрилатът трябва да се използва след смесването му с липиодол. Ако се инжектира бавно след пункцията, останалият физиологичен разтвор в инжектора се инжектира първо във варикса и това позволява на оператора да провери дали иглата е позиционирана правилно във варикса. Ако инжекцията не е приложена във варикса, а в съдовата стена или тъканта около варикса, се визуализира субмукозен оток и в този случай инжекцията се спира и се прави повторен опит. Ако иглата е поставена правилно във варикса, сместа от 0,5 ml цианоакрилат и 0,5 ml липиодол се инжектира

възможно най-бързо. След инжектиране на сместа, се продължава с инжекция на 1 до 2 ml физиологичен разтвор, за да се отмие останалият цианоакрилат във варикса. Когато инжектирането приключи, иглата се отстранява от варикса и физиологичен разтвор се напръсква върху мястото на убождането, за да позволи на цианоакрилата да се втвърди бързо. При извеждане на инжектора се изчакват 20 секунди за адекватна полимеризация, като аспирацията е абсолютно забранена [42]. Ако съдържанието на цианоакрилат е твърде високо, се стига до полимеризация в работния канал. Ако съдържанието на цианоакрилат е твърде ниско, това може да забави втвърдяването и да причини системни усложнения като емболия [42]. Адекватното разреждане е от решаващо значение. Обикновено 0,5 ml от цианоакрилат и липиодол се смесват в съотношение 1:1, въпреки това, при варици тип IGV1 с по-голям лумен, могат да се използват концентрации от 60% до 70% поради по-бързия кръвоток. Количеството цианоакрилат, което трябва да се използва, се определя от размера на варикса, но обикновено се прилагат 1-2 ml. Степента на усложнения е свързана с количеството цианоакрилат, инжектирано в една сесия [43]. Извършването на лигиране с отделяща се примка също е възможно за постигане на хемостаза при кървене от стомашни варици и с този метод е по-лесно да се осигури ясно зрително поле [43, 44]. Използва се за варици над 5 cm [43]. Процедурата има риск от причиняване на масивен кръвоизлив и изисква висока степен на умение от страна на оператора [43]. Докладвано е, че успеваемостта за постигане на хемостаза е от 83% до 100% [43, 44].

РЕЗЕРВНА ТЕРАПИЯ В УСЛОВИЯТА НА СПЕШНОСТ

Балонна тампонада

Процедурата се прилага при пациенти, които са хемодинамично нестабилни, както и в случаите, когато ендоскопската хемостаза е неуспешна. Обикновено се използва тръба на Sengstaken-Blakemore. Успешна хемостаза може да се постигне в до 80% от случаите на активно варикозно кървене. Използва се в първите 24 часа от хоспитализацията. Ако се постигне хемостаза и пациентът е стабилизирани след балонна тампонада, трябва да се обмисли последващото лечение [45-49].

Трансюгуларен интрахепатален портосистемен шънт

Трансюгуларният интрахепатален портосистемен шънт (TIPS) може да постигне хемостаза при до 95% от остро варикозно кървене и намалява честотата на повторно кървене. Ранно повторно кървене се наблюдава в 25-30% от случаите и причината е стеноза или запушване на стента. Наблюдава се висока честота на влошаване на общото състояние и чернодробната функция до чернодробна кома след процедурата, което я определя като мост към навременна чернодробна трансплантация [45-47].

Балонна ретроградна трансвенозна облитерация

Стомашните варици могат да бъдат дренирани чрез използване на гастроренален шънт или шънт със субфреничната или перикардната вена, и се дренират към долната празна вена директно през гастроренален шънт в 75% от случаите. Склерозиращ агент се инжектира в стомашни варици през гастрореналния шънт и стомашните варици се елиминират в 86-100% от случаите, с честота на рецидив от 0% до 2,7% [45, 46]. Въпреки това, поради повишаване на порталното налягане след процедурата, вариците на хранопровода могат да се влошат и са необходими периодични последващи ендоскопски прегледи [46-49].

Хирургично лечение

При пациенти с чернодробна цироза A/B по Child-Pugh с добре запазени чернодробни функции може да се направи опит за хирургично лечение (дистален спленоренален шънт, ангиектомия). От друга страна, при пациенти с декомпенсирана чернодробна цироза B/C по Child-Pugh може да се обмисли включване в листа за чернодробна трансплантация [10, 48, 49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Остро варикозно кървене е фатално усложнение при пациенти с чернодробна цироза, при което е най-важно да се постигне хемостаза възможно най-скоро. Постигането на хемодинамична стабилност трябва да бъде приоритет при такива пациенти, като се съобразява, че прекомерното приложение на течности и кръвни продукти може да причини усложнения като асцит и белодробен оток поради влошаване на чернодробната функция. При съмнение за варикозно кървене трябва

незабавно да се започне медикаментозна терапия с вазопресори и да се оцени необходимостта от профилактика с антибиотици. Понастоящем ендоскопското връзково лигиране е основната терапия за кървене от варици на хранопровода с дългосрочен ефект, а за стомашни варици се препоръчва склеротерапия с цианоакрилат. Тъй като количеството на кървенето е по-голямо при варикозно кървене, отколкото при други случаи на стомашно-чревно кървене, получаването на ясно зрително поле е трудно, което възпрепятства ендоскопското лечение. Поради основното чернодробно състояние пациентите се влошават бързо по време на ендоскопски процедури, което изисква операторът да извърши процедурата след внимателна оценка. Балонната тампонада се явява „спасителна терапия“, която не изключва важността на хемодинамичната стабилизация на пациента.

Библиография

1. Kovalak M, Lake J, Mattek N, et al. Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database. *Gastrointest Endosc.* 2007;65:82-88.
2. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 2005;353:2254-2261.
3. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol.* 2003;38:266-272.
4. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis.* 1999;19:475-505.
5. North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med.* 1988;319:983-989.
6. Muntaner L, Altamirano JT, Augustin S, et al. High doses of beta-blockers and alcohol abstinence improve long-term rebleeding and mortality in cirrhotic patients after an acute variceal bleeding. *Liver Int.* 2010;30:1123-1130.
7. Villanueva C, Piqueras M, Aracil C, et al. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. *J Hepatol.* 2006;45:560-567.
8. Abraldes JG, Villanueva C, Bañares R, et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol.* 2008;48:229-236.
9. Bosch J, Thabut D, Albillos A, et al. Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced

- cirrhosis: a randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2008;47:1604-1614.
10. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. Clinical Practice Guideline for Liver Cirrhosis 2005. Seoul: The Korean Association for the Study of the Liver; 2005.
 11. Sarin SK, Kumar A, Angus PW, et al. Diagnosis and management of acute variceal bleeding: Asian Pacific Association for Study of the Liver recommendations. *Hepatol Int*. 2011;5:607-624.
 12. The Korean Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guideline for Liver Cirrhosis: Update. Seoul: The Korean Association for the Study of the Liver; 2011.
 13. Cho SB. Variceal bleeding. *Korean J Gastrointest Endosc*. 2011;43(2):196-199.
 14. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2010;362:823-832.
 15. Burroughs AK, Planas R, Svoboda P. Optimizing emergency care of upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1998;226:14-24.
 16. Lebrech D. Pharmacological treatment of portal hypertension: present and future. *J Hepatol*. 1998;28:896-907.
 17. Fort E, Sautereau D, Silvain C, et al. A randomized trial of terlipressin plus nitroglycerin vs. balloon tamponade in the control of acute variceal hemorrhage. *Hepatology*. 1990;11:678-681.
 18. Chon CY, Jeong JI, Paik YH, et al. Comparison of somatostatin and vasopressin in the control of acute esophageal variceal hemorrhage: a prospective randomized trial. *Korean J Hepatol*. 2000;6:468-473.
 19. Lee JH, Lee SH, Koh KC, et al. Somatostatin vs. balloon tamponade for temporary hemostasis of bleeding esophageal varices before endoscopic variceal ligation. *J Hepatol*. 1999;30(Suppl 1):190.
 20. Goulis J, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding. *Lancet*. 1999;353:139-142.
 21. Bernard B, Grange JD, Khac EN, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology*. 1999;29:1655-1661.
 22. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. International Ascites Club. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol*. 2000;32:142-153.
 23. Fernández J, Ruiz del, Gómez C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology*. 2006;131:1049-1056.
 24. Cheung J, Soo I, Bastiampillai R, et al. Urgent vs. non-urgent endoscopy in stable acute variceal bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1125-1129.
 25. Hsu YC, Chen CC, Wang HP. Endoscopy timing in acute variceal hemorrhage: perhaps not the sooner the better, but delay not justified. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:2629-2630.
 26. De Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*. 2005;43:167-176.
 27. Kim SH. Variceal bleeding; 49th Seminar of Korean Society of Gastrointestinal Endoscopy; 2013 Aug 25; Goyang, Korea. Seoul: Korean Society of Gastrointestinal Endoscopy; 2013,46-51.
 28. López-López V, et al. Endoscopic treatment of varices and its complications. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 201833(1), 10-17.
 29. Matsui T. Japanese guideline for gastrointestinal endoscopy: basic concept and control by Post-graduate Education Committee. *Korean J Gastrointest Endosc*. 2002;24:349-350.
 30. Stiegmann GV, Goff JS, Michaletz-Onody PA, et al. Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. *N Engl J Med*. 1992;326:1527-1532.
 31. Jeong SW, Cho JY, Shin SJ, et al. Prevention and management of gastroesophageal variceal hemorrhage. *Korean J Gastrointest Endosc*. 2010;40:71-83.
 32. Sarin SK, Kumar A. Gastric varices: profile, classification, and management. *Am J Gastroenterol*. 1989;84:1244-1249.
 33. Shiha G, El-Sayed SS. Gastric variceal ligation: a new technique. *Gastrointest Endosc*. 1999;49(4 Pt 1):437-441.
 34. Kim T, Shijo H, Kokawa H, et al. Risk factors for hemorrhage from gastric fundal varices. *Hepatology*. 1997;25:307-312.
 35. Oho K, Iwao T, Sumino M, et al. Ethanolamine oleate versus butyl cyanoacrylate for bleeding gastric varices: a nonrandomized study. *Endoscopy*. 1995;27:349-354.
 36. Korula J, Chin K, Ko Y, Yamada S. Demonstration of two distinct subsets of gastric varices. Observations during a seven-year study of endoscopic sclerotherapy. *Dig Dis Sci*. 1991;36:303-309.
 37. Sarin SK, Jain AK, Jain M, Gupta R. A randomized controlled trial of cyanoacrylate versus alcohol injection in patients with isolated fundic varices. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:1010-1015.
 38. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, et al. A prospective, randomized trial of butyl cyanoacrylate injection versus band ligation in the management of bleeding gastric varices. *Hepatology*. 2001;33:1060-1064.
 39. Tan PC, Hou MC, Lin HC, et al. A randomized trial of endoscopic treatment of acute gastric variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus band ligation. *Hepatology*. 2006;43:690-697.
 40. Rengstorff DS, Binmoeller KF. A pilot study of 2-octyl cyanoacrylate injection for treatment of gastric fundal varices in humans. *Gastrointest Endosc*. 2004;59:553-558.
 41. Soehendra N, Nam VC, Grimm H, Kempeneers I. Endoscopic obliteration of large esophagogastric varices with bucrylate. *Endoscopy*. 1986;18:25-26.

42. Seewald S, Mendoza G, Seitz U, et al. Variceal bleeding and portal hypertension: has there been any progress in the last 12 months? *Endoscopy*. 2003;35:136-144.
43. Cipolletta L, Bianco MA, Rotondano G, et al. Emergency endoscopic ligation of actively bleeding gastric varices with a detachable snare. *Gastrointest Endosc*. 1998;47:400–403.
44. Lee MS, Cho JY, Cheon YK, et al. Use of detachable snares and elastic bands for endoscopic control of bleeding from large gastric varices. *Gastrointest Endosc*. 2002;56:83-88.
45. Ninoi T, Nishida N, Kaminou T, et al. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration of gastric varices with gastroduodenal shunt: long-term follow-up in 78 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184:1340-1346.
46. Kim ES, Park SY, Kwon KT, et al. The clinical usefulness of balloon occluded retrograde transvenous obliteration in gastric variceal bleeding. *Korean J Hepatol*. 2003;9:315-323.
47. Sanyal A J, Boyer T D. Portal hypertension and variceal bleeding: Pathophysiology and management. *Hepatology*, 2008, 47(3), 1052-1061.
48. Tripathi D, Stanley A J. Variceal bleeding in portal hypertension: pathophysiology and management. *Clinical Medicine*, 2013;13(6), 571-575.
49. Garcia-Tsao G, Bosch J. Portal Hypertension and Varices. In: *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*. 6th ed. Elsevier. 2017.

✉ *Адрес за кореспонденция*
 Доц. д-р Камен Данов
 e-mail: danov@doctor.bg

„ВРЕМЕТО Е МОЗЪК”: МЕТОДИ ЗА ПОДОБРЕНИЕ НА ВРЕМЕТО ОТ ВРАТА ДО ИГЛА – РЕТРОСПЕКТИВЕН АНАЛИЗ

Кр. Димитрова, В. Кирилова, И. Кади, М. Димитрова

Клиника по нервни болести, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ – София

“TIME IS BRAIN”: METHODS FOR IMPROVING DOOR-TO-NEEDLE TIME – A RETROSPECTIVE ANALYSIS

K. Dimitrova, V. Kirilova, I. Kadi, M. Dimitrova

Neurology Clinic, UMHATEM “N. I. Pirogov”

Резюме

Ишемичният мозъчен инсулт (ИМИ) е животозастрашаващо спешно състояние, при което всяка секунда е от значение. Интравенозната тромболиза (IVT) е ключова интервенция, която може да намали последиците от исхемията. Доказано е, че всяка минута, в която инсултът не е лекуван, умират до 1,9 милиона неврони и 14 милиарда синапса. Именно тези изчисления стоят в основата на концепцията „Времето е мозък“. **Цел:** Да се направи ретроспективен анализ на пациентите с ИМИ и проведена IVT, да се оцени времето „врата-игла“ (door-to-needle time – DNT), както и резултатът от предприетите мерки за подобряване на DNT. **Методи:** Разгледани са пациентите, лекувани с IVT, за периода от юни 2022 г. до юни 2023 г. в Отделението по нервни болести на УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“. Под внимание са взети възрастта и полът на пациентите, както и времето от поява на неврологичния дефицит до поява в болничното заведение (the onset of a neurological deficit – OND), първоначалният и крайният неврологичен дефицит. Посредством статистически анализи е потърсена връзка между OND, DNT и резултата от проведеното лечение. Освен това пациентите бяха разделени времево в 4 групи по тримесечие. В началото на всеки триместър е оптимизиран вътреболничният протокол с цел подобряване на DNT. Част от предприетите мерки включват: медикиране на пациентите с интравенозен бета-блокатор за корекция на завишено АН, използване на единна система за уведомяване на медицинския персонал, участващ в подготовка и извършване на тромболиза; използване на т.нар. „Stroke-bag“; поставяне на болус доза Actylise в Триажна зала. **Резултати:** Ретроспективният анализ включваше общо 98 пациенти, на средна възраст 66 години. За целия период на проследяване средното OND възлиза на 109,54 мин, а DNT – 67,51 мин. Изчислена е средната стойност на първоначалния неврологичен дефицит NIHSS – 8,44 т. и GLCS – 19,18 т., както и на дефицита при дехоспитализация – NIHSS – 2,92 т. и GLCS – 19,71 т. Установихме слаба корелация между OND и NIHSS при дехоспитализация (най-значима в последния триместър – $R = 0,21$). По отношение на въведените мерки за скъсяване DNT установихме, че пациентите, получили болус доза Actylise между 60-90 мин е спаднал значително (I отнесено към IV тримесечие), пациентите получават болус дозата в рамките на първите 60 минути от появата им в болницата, а 5% от пациентите са получили болусната доза до 30 мин. **Заключение:** При ИМИ „времето е мозъкът“ и за тромболизата при ИМИ „колкото по-рано, толкова по-добре“. За всяко 15-минутно забавяне на DNT шансовете за успех от приложената тромболиза намаляват с по 5%. Намаляването на медианата на DNT е основна цел за подобряване на преживяемостта и качеството на живот при пациенти с остър ИМИ. Именно поради тази причина нашият основен приоритет е постигане на стандарт $DNT < 60 \text{ min}$ за всеки пациент с остър МСИ. За постигане на тази цел е необходимо извършване на периодичен анализ, идентифициране на забавящите фактори и въвеждане на целенасочени мерки за справяне с тях.

Ключови думи: исхемичен мозъчен инсулт, интравенозна тромболиза, време „врата-игла“, време от поява на неврологичния дефицит до болничното заведение

Abstract

Ischemic stroke (IS) is a life-threatening emergency, in which every second counts. Intravenous thrombolysis (IVT) is a key intervention that can reduce the consequences of ischemia. It has been proven that every minute, in which a stroke is untreated, up to 1.9 million neurons and 14 billion synapses die. These calculations underlie the concept of “time is brain”. **Objective:** To perform a retrospective analysis of patients with ischemic stroke and IVT to assess the “door-to-needle” time (DNT), as well as the outcome of the measures taken to improve DNT. **Methods:** Patients treated with IVT in the Department of Nervous System Diseases of the University Hospital of Emergency Medicine “N. I. Pirogov” from June 2022 to June 2023 were examined. The age and gender of the patients were taken into account, as well as the time from the onset of the neurological deficit to arrival in the hospital (the onset of a neurological deficit – OND), and the initial and final neurological deficit. Through statistical analyses, a relationship was sought between OND, DNT, and the result of the treatment. In addition, the patients were divided into four groups by a quarter. At the beginning of each trimester, the in-hospital protocol was optimized to improve DNT. Some of the measures taken include medicating patients with intravenous beta-blockers to correct elevated blood pressure, using a unified system for notifying medical personnel involved in preparing and performing thrombolysis, using the so-called “stroke-bag”; administering a bolus dose of Actylise in the Triage Room. **Results:** The retrospective analysis included 98 patients, with an average age of 66 years. For the entire follow-up period, the average OND was 109.54 min, and DNT – 67.51 min. The average value of the initial neurological deficit NIHSS – 8.44 points, and GLCS – 19.18 points, were calculated, as well as the deficit at discharge – NIHSS – 2.92 points, and GLCS – 19.71 points. We found a weak correlation between OND and NIHSS at dehospitalization (most significant in the last trimester – $R = 0.21$). Regarding the introduced measures to shorten DNT, we found that the number of patients who received a bolus dose of Actylise between 60-90 min decreased significantly (the 1st compared to the 4th trimester), and the patients received the bolus dose within the first 60 minutes of their arrival at the hospital, with 5% of patients received the bolus dose up to 30 min. **Conclusion:** In AMI, “time is brain,” and for thrombolysis in AMI, “the sooner, the better”. For every 15-minute delay in DNT, the chances of success from the applied thrombolysis decrease by 5%. Reducing the median DNT is a major goal for improving survival and quality of life in patients with acute AMI. For this reason, our main priority is to achieve a standard DNT < 60 min for every patient with acute MI. To achieve this goal, it is necessary to perform periodic analysis, identify the delaying factors, and introduce targeted measures to deal with them.

Key words: ischemic stroke, intravenous thrombolysis, “door-to-needle” time, time from the onset of neurological deficit to arrival in the hospital facility

ВЪВЕДЕНИЕ

Инсултът (ИМИ) е животозастрашаващо спешно състояние, при което всяка секунда е от значение. Традиционната дефиниция за инсулт, предложена от Световната здравна организация през 1970 г. [1], е „неврологичен дефицит със съдово-мозъчен произход, персистиращ над 24 часа или прекъснат вследствие на смърт в рамките на 24 часа“. Американската сърдечна асоциация и Американската асоциация за инсулт (AHA/ASA) дефинират термина “инсулт” като инфаркт на централната нервна система (мозък, гръбначен мозък или клетъчна смърт на ретината) поради исхемия на базата на патологични, образни или други обективни доказателства за фокално

исхемично увреждане вследствие на васкуларното нарушение и/или клинични доказателства за фокално исхемично увреждане въз основа на симптоми, продължаващи ≥ 24 часа или водещи до смърт [2]. Независимо от разнородните определения, давани за термина „инсулт“, неоспорим факт е, че мозъчната исхемия е спешно медицинско състояние и бързото лечение е от решаващо значение. Своевременното лечение може да намали увреждането на мозъка и да предотврати други усложнения.

Патофизиологията на инсулта е сложна и включва множество процеси, включително енергийна недостатъчност, загуба на хомеостазата на клетъчни йони, ацидоза, повишени вътреклетъчни нива на калций, ексцитотоксичност, медирана

от свободните радикали, генериране на продукти на арахидонова киселина, цитокин-медирана цитотоксичност, активиране на комплемента, разрушаване на кръвно-мозъчната бариера, активиране на глиални клетки и инфилтрация на левкоцити. Това са взаимосвързани и координирани събития, които могат да доведат до исхемична некроза, възникваща в силно засегнатите области (т. нар. исхемично ядро). В рамките на няколко минути след церебралната исхемия сърцевината на мозъчната тъкан, изложена на най-драматично намаляване на кръвния поток, е безвъзвратно увредена и впоследствие претърпява некротична клетъчна смърт. Това некротично ядро е заобиколено от зона с по-слабо засегната тъкан, която е функционално засегната от намаления кръвен поток, но остава метаболитно активна [3]. Областта, граничеща със сърцевината на инфаркта, известна като исхемична пенумбра, обхваща до половината от общия обем на лезията по време на началните етапи на исхемията. Концепцията за исхемична пенумбра е въведена за първи път от Astrup и кол. през 1981 г. като „хипоперфузирана мозъчна тъкан, която има капацитет да се възстанови, ако перфузията се подобри“ [4]. Именно исхемичната пенумбра е целевата област на тромболитичната терапия [5]. Без приложено лечение в пенумбрата постепенно настъпва фокален исхемичен инфаркт, водещ до апоптоза [6]. Скорошни изследвания разкриха, че много неврони в исхемичната пенумбра могат да претърпят апоптоза след няколко часа или дни и по този начин те са потенциално възстановими за известно време след началото на инсулта [3].

Терапията на острия ИМИ се фокусира основно върху възстановяване на притока на кръв към мозъка и лечение на неврологичните увреждания, причинени от инсулта. Както вече беше посочено, най-високият приоритет е възстановяването на кръвообращението в исхемичната пенумбра.

Интравенозната тромболиза (IVT) при остър ИМИ е ключова интервенция, която може да намали последиците от исхемията. Знаковото проучване на NINDS (Националният институт по неврологични заболявания) през 1995 г. показва, че лечението с интравенозен рекомбинантен тъканен плазминоген-активатор (rt-PA) в рамките на три часа след началото на ИМИ подобрява клиничния резултат след три месеца. [7]. Последвалото през 2008 г. ECASS III (Европейското

кооперативно проучване за остър инсулт) допълнително демонстрира ползата от приложение на интравенозна Alteplase извън конвенционалния 3-часов времеви прозорец, установен в проучването NINDS, ефективно удължавайки прозореца за приложение на rt-PA до 4,5 часа. [8] Тези проучвания са обсъдени и оценени от NICE (Национален институт за високи постижения в здравеопазването и грижите) и е препоръчано лечението с Alteplase за остър ИМИ да се проведе в рамките на 4,5 часа от началото на симптомите [9]. За да се сведат до минимум щетите и уврежданията при пациенти с ИМИ и по този начин да се подобрят клиничните резултати, трябва да се идентифицират пациентите, които се появяват в рамките на 4,5 часа от началото на симптомите и да се намали времето, необходимо за прилагане на терапия с Alteplase. Това време обикновено се нарича време „от врата до игла“ (DNT).

При ИМИ „времето е мозък“ и за тромболизата при МСИ „колкото по-рано, толкова по-добре“. В множество проучвания вече е доказано, че пациентите, които получават тромболиза в рамките на 90 минути, имат два пъти по-добри резултати от пациентите, които получават тромболиза между 3 и 4,5 часа [8]. По този начин разработването на услуга за тромболиза се основава на ключовия принцип за доставяне на rtPA възможно най-скоро и със сигурност в рамките на 4,5 часа.

Интраартериална тромболиза (IAT) е друг подход, предназначен за борба с острия ИМИ. Това лечение е най-ефективно през първите шест часа от началото на оклузията и изисква опитни клиницисти и ангиографска техника [10]. IAT е привлекателна, тъй като позволява намалена доза Alteplase да бъде доставена директно към съсирека с потенциално по-нисък риск от системни хеморагични усложнения; повишава степента на реканализация (трябва обаче да се отбележи, че реканализацията не винаги се равнява на подобрен клиничен резултат); и може да се използва с механична адювантна терапия, като тромбектомия или тромбаспирация. Механичната тромбектомия е показана за пациенти с остър ИМИ, дължащ се на оклузия на голяма артерия, чиито клинични симптоми са в рамките на 24 часа [11].

Редица проучвания са доказали, че rt-PA е толкова по-ефективен, колкото по-своевременно е приложен. Доказано е, че всяка минута, в която инсултът не е лекуван, умират до 1,9 милиона не-

врони и 14 милиарда синапса. Именно тези изчисления стоят в основата на концепцията „Времето е мозък“. Ползите от навременното rt-PA лечение на остър ИМИ са добре установени. Доказано е, че времето до лечение е важен определящ фактор за 90-дневните и 1-годишните функционални резултати при пациенти с остър ИМИ. За всяко 15-минутно забавяне на DNT шансовете за успех от приложената тромболиза намаляват с по 5%.

След обобщен анализ на изпитания ECASS, ATLANTIS, NINDS и EPITHET, K. Lees и кол. достигат до извода, че шансовете за постигане на пълно обратно развитие на неврологичния дефицит са 2.6, когато тромболизата е започнала < 1,5 часа от появата на симптомите и 1,3, когато е започнала по-късно (на 3 до 4,5 часа) [12]. Резултатите от този анализ, както и редица други клинични проучвания, насърчават множество организации да поставят цели за съевременно започване на тромболитична терапия след пристигането на пациента в болницата. През 1997 г. е публикуван национален симпозиум на NINDS относно бързото идентифициране и лечение на остър ИМИ, който препоръчва целево време от пристигането на пациента в болничното заведение до приложението на tPA да е 60 минути. [13] AHA/ASA [14] също препоръчват започване на лечението с tPA в рамките на 60 минути след пристигането на пациента в спешното отделение. Целта на Brain Attack Coalition за първичните центрове за инсулт от 2000 г. насам е да се постигне DNT в рамките на 60 минути при 80% или повече от пациентите [14].

Концепцията за DNT се използва при лечението на остър ИМИ. Дефиницията на „вратата“ е времето, в което пациентът е бил представен в спешното отделение с инсулт (в случай, че пациентът вече е бил приет в болницата, се използва часът на преглед от невролога). Времето за „игла“ се определя като времето, когато е аплицирана болус дозата на rtPA. „Времето оклузия до врата“ (ODT) се определя като разликата между времето на начало и времето на вратата. Началото се определя като времето, когато се появяват признаци и симптоми на инсулт, както се съобщава от пациента или наблюдателя. В случай, че пациентът е имал инсулт по време на сън или пациентът не може да си спомни времето, когато са започнали симптомите, времето на началото е определено като неизвестно.

DNT може да се използва за оценка на качеството на грижите при пациенти с остър ИМИ, предоставяни от всяка болница [12]. Намаляването на медианата на DNT е основна цел за подобряване на преживяемостта и качеството на живот при пациенти с остър ИМИ. Въпреки че са описани многобройни интервенции за намаляване на забавянето на тромболизата при ИМИ [15], все още във водещи американски, австралийски и европейски центрове [16] средното вътреболнично забавяне е между 70 и 80 минути [7]. Посредством въвеждане на различни протоколи и интервенции няколко центъра по света вече са постигнали стандарт от време DNT < 30 минути [16].

Различни програми, организации и системи събират данни за DNT. По този начин чрез ретроспективен анализ могат да се идентифицират факторите за забавяне на DNT. Неотдавнашен систематичен преглед заключава, че регионалните сътрудничества постигат по-високи нива на тромболиза, отколкото местните служби, работещи изолирано [17]. Различни доклади показват, че най-ефективните промени настъпват, когато са налице ясни цели; съвместни, интердисциплинарни екипи; организационна култура, фокусирана върху пациента; ангажирани клинични лидери и висше ръководство и подробна обратна връзка с данни [18]. Оценката на пациентите за тромболиза в болницата не е отделен процес, а редица едновременни паралелни процеси. Установяването на протокол за триаж между службите за спешна помощ и инсултното отделение ускорява обработката на пациентите в болницата и съкращава почти наполовина времето до започване на тромболизата [19]. Необходимо е обучение на персонала на линейките, парамедиците, лекарите от първичната медицинска помощ и техния персонал за бързо разпознаване на симптомите на инсулт и предприемане на действия при тях. Това е основна концепция в съкращаване на ODT.

Най-честите причини за удължаване на DNT са представени в табл. 1.

Инициативата Target: Stroke на AHA/ASA популяризира 10 специфични стратегии за намаляване на времето за DNT [23]:

- 1) Предварително уведомяване на спешното отделение за оборудвана за инсулт болница
- 2) Бърз протокол за сортиране и известяване на екипа за инсулт

Таблица 1

Причини, свързани с пациента	Причини, свързани с болницата
Несигурност относно времето на поява на симптомите	Неправилен триаж
Неизвестна медицинска история	Недостатъчен персонал в спешното отделение или необучен персонал за разпознаване на инсулт
Неконтролирано кръвно налягане или стойности на кръвна захар	Затруднения с поставянето на интравенозен източник и/или уретрален катетър
Несигурност относно антикоагулационния статус	Затруднения при определяне дозата на медикамента
Променлив невродефицит	Заетост на компютърния томограф
	Финансови проблеми на семейството
	Забавяне на даването на съгласие от семейството
	Забавяне на трансфера от друга болница/институт

- 3) Система за активиране на единично обаждане на целия екип за инсулт
- 4) Инструментариум за инсулт
- 5) Бързо изобразяване на мозъка
- 6) Бързо лабораторно изследване
- 7) Бърз достъп до rt-PA лекарство
- 8) Смесване на rt-PA лекарство преди време за вероятни случаи
- 9) Екипен подход с периодичен преглед на данните и целите
- 10) Бърза обратна връзка с данните след всеки случай към членовете на екипа.

Методи

Разгледани са пациентите, лекувани с IVT, за периода от месец юни 2022 г. до месец юни 2023 г. в Отделението по нервни болести на УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“. Под внимание са взети възрастта и полът на пациентите, както и OND. Първоначалният и крайният неврологичен дефицит са оценени чрез рандомизирани скали като National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) и Glasgow-Liege Coma Scale (GLCS). Данните за целите на проучването бяха извлечени от единната вътрешболнична система, както и от индивидуалните

картони на всеки пациент. Посредством статистически анализи е потърсена връзка между OND, DNT и резултата от проведеното лечение.

Освен това пациентите бяха разделени времево в 4 групи по тримесечие. В началото на всеки триместър е оптимизиран вътрешболничният протокол с цел подобряване на DNT. Предприетите мерки в първото тримесечие включват: попълване на регистър, в случая RES-Q регистъра, провеждане на симулация за установяване на местата с най-голямо забавяне, медикиране на пациентите с интравенозен бета-блокатор за корекция на повишено артериално налягане, мултидисциплинарни срещи и обучения. В началото на втория триместър въведохме т.нар. „Stroke-bag“, която съдържа всички необходими медикаменти и консумативи за провеждане на интравенозната тромболиза – флакони Actylise, набор за поставяне на периферен венозен път и уретрален катетър, ампули и флакони с различни антихипертензивни и други медикаменти (furosemide, clonidine hydrochloride, labetalol, epinephrine, atropine, други), както и протокол и Информирано съгласие за провеждане на IVT. В края на 2022 г. започнахме да използваме единна система за уведомяване на медицинския персонал, участващ в подготовка и извършване на тромболиза. Системата представлява телефонно приложение, създадено специално за пациенти с остър ИМИ. То включва няколко графи – кратка анамнестична карта (години, тегло, придружаващи заболявания и прием на антикоагуланти), съкратен и насочен неврологичен статус и различни скорове за кратка оценка на неврологичния дефицит. Още при първичния преглед на пациент, обсервиран с остър исхемичен инцидент, се попълва телефонното приложение, което автоматично подава звуков и светлинен сигнал до останалия медицински персонал, ангажиран с подготовка и извършване на специфичното лечение. В началото на месец 03.2023 г. започнахме поставянето на болус доза Actylise още в самата Тriage зала. Тriage залата на УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ е с изключително комуникативна локализация, тъй като се намира в непосредствена близост до входа на болничното заведение, компютър-томографската и рентгеновата зала, регистратурата и Противошокова зала. Освен това залата е оборудвана с монитор, кислородна система и всички необходими консумативи за обработка на спешните пациенти. Това прави

Триажна зала изключително подходящо място за първична обработка на пациентите с остър ИМИ, както и за провеждане на самата IVT.

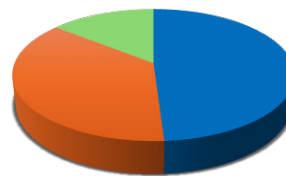
В началото на всяко тримесечие са провеждани интердисциплинарни срещи. Целта на тези събирания е допълнително обучение, обсъждане на нововъдените промени, дискусия на причините, водещи за забавяне обработката на пациентите и евентуални методи за тяхното преодоляване. Интердисциплинарният екип включва невролози, интервенционни неврохирурзи, специалисти по образна диагностика и спешни медици. Активно участие в срещите вземат и клинични лаборанти, и регистраторите.

Вътреболничната програма за подобряване на DNT е изцяло подкрепена от инициативата „Angels“. Тя представлява световна организация, имаща за цел въвеждането на интервенции в различните здравни системи с цел подобряване шансовете за оцеляване на пациентите с инсулт. От 2016 г. насам приблизително 7,5 милиона пациенти са лекувани в над 6000 „Angels“ болници по целия свят. Подкрепени изцяло от инициативата „Angels“, ние успяхме да пресъздадем в реални условия случай на пациент с остър ИМИ, подлежащ на IVT. Симулацията започваше от постъпване на болния в лечебното заведение и поетапно следваше целият път на обработка на пациента до въвеждане на болус дозата Alteplase.

РЕЗУЛТАТИ

Ретроспективният анализ включваше общо 98 пациенти, на средна възраст 66 години. За целия период на проследяване средното OND възлиза на 109,54 мин, а DNT – на 67,51 мин. Изчислена е средната стойност на първоначалния неврологичен дефицит NIHSS – 8,44 т., и GLCS – 19,18 т., както и на дефицита при дехоспитализация – NIHSS – 2,92 т., и GLCS – 19,71 т. Установихме слаба корелация между OND и NIHSS при дехоспитализация (най-значима в последния триместър – $R = 0,21$). За целия период разпределението на броя на пациентите, отнесено към DNT, е представено на фиг. 1.

По отношение на въведените мерки за скъсяване на DNT установихме, че пациентите, получили болус доза Actylise между 60-90 мин е спаднал с приблизително 14% (1 отнесено към IV тримесечие), а 3-5% от пациентите са получили болусната доза до 30 мин. Използването на „Stroke-bag“



■ DNT < 60 min ■ DNT 60-90 min ■ DNT > 90 min

Фиг. 1. Пациентите, получили болус Actylise до 60 мин след появата им в болничното заведение, е 48. Броят на пациентите с DNT 60-90 мин възлиза на 36, а тези с време „врата-игла“ > 90 мин е 14 пациенти

облекчи в значителна степен работата на екипа. По този начин необходимите консумативи и медикаменти се намират събрани на едно място и това улеснява извършването на различните манипулации. Използването на единна система за уведомяване на медицинския персонал, участващ в подготовка и извършване на тромболиза, спести средно 2-4 телефонни обаждания към различните звена. По този начин се осигури т. нар. „зелен коридор“ към залите за образни изследвания. Екипът интервенционални неврохирурзи е своевременно информиран за постъпващия пациент с остър ИМИ и предприема необходимата подготовка за евентуално включване в лечебния процес на болния. Обработката и стартирането на IVT в Триажната зала подпомогна в голяма степен оптимизацията на DNT. По този начин се спести време от транспорт на болния към звена като Спешен неврологичен кабинет и Интензивно неврологично отделение. Изчислено е, че времето за вътреболничен транспорт в условия на спешност възлиза средно на 5-8 мин за всеки пациент. Редовните интердисциплинарни срещи спомогнаха за установяване на основните забавящи причини в различните звена. Посредством дискусии успяхме да преодолеем някои от тези фактори. Симулацията на пациент с остър ИМИ, подлежащ на IVT, в реално време ни даде възможност за обективен поглед и оценка на времето за извършване на всяка от стъпките при подготовка и провеждане на тромболиза.

Основно ограничение на нашия анализ е неговата ретроспективност. Ние използвахме вече въведена информация от базата данни на болничното заведение. По този начин нямаше възможността да извършим по-прецизни изчисления, както и да оценим и ограничим индивидуалните забавящи фактори при всеки един от субектите.

ОБСЪЖДАНЕ

Ползите от интравенозния tPA при пациенти с остър ИМИ зависят от времето. Световните препоръки за DNT са да бъде скъсено до 60 минути или по-малко. Проучванията обаче са установили, че по-малко от 30% от пациентите в САЩ се лекуват в рамките на този времеви прозорец [20]. Многоцентровото проучване Alteplase to reverse stroke (STARS) в 57 академични и обществени центрове в САЩ установява средно DNT от 96 минути. В обсервационното проучване за безопасно прилагане на тромболиза при изследване за наблюдение на инсулт (SITS-MOST), проведено в 285 центъра и при 6483 пациенти в Европейския съюз, има средно DNT време от 68 минути. Въпреки това в проучването на Meretoja et al. е доказано, че DNT времена от 60 минути и дори по-малко могат да бъдат постигнати.

При нашите времена на DNT, изчислени за описания период, за съжаление, все още имаше случаи на излизане от рамките на световните препоръки. Именно поради тази причина продължиха редовни интердисциплинарни срещи с цел дискусия по „проблемните моменти“ и обучение. Въведоха се различни мерки за скъсяване времето „врата-игла“, които надградиха започнатото в описания период и доведоха до DNT < 60 min.

Проведен е ретроспективен анализ [21] относно пациенти с миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента. Целта на проучването е да се провери доколко скъсяването на времето „от врата до балон“ корелира с клиничните резултати от проведената инвазивна процедура. Работните данни са събрани от 515 болници и общо 96 738 пациенти в рамките на 5-години. Закljučенията от анализа сочат ясно, че намаляване на времето „от врата до балон“ не е придружено от никакви промени в краткосрочните нива на смъртност. Тези резултати отразяват по-голямата чувствителност на мозъка спрямо сърцето до функционално релевантна прогресия на исхемията за времеви интервали от няколко минути [22].

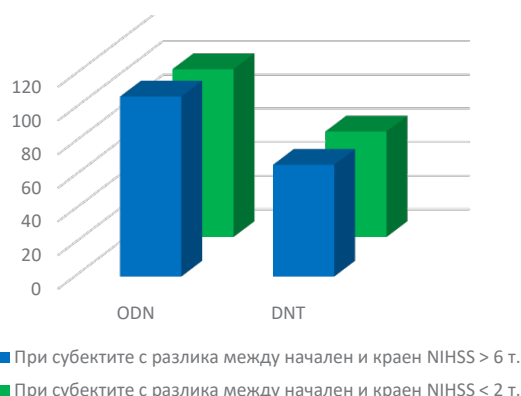
Безспорен е фактът, че по-ниските стойности на DNT водят до по-добри краткосрочни и дългосрочни функционални резултати при пациенти с ИМИ. При обработката на данните от нашия ретроспективен анализ установихме, че средноаритметичната разлика между точките на началния и крайния NIHSS при пациентите с DNT меж-

ду 60 и 90 мин е 5,22 т., а при DNT над 90 мин тази стойност възлиза на 5,43 т. Тази разлика от двадесет и една стотни ясно показва, че с всяка минута забавяне до поставяне на болус дозата, ефектът от лечението намалява. В контраст с тези цифри изчислихме, че при DNT под 60 мин средноаритметичната разлика между точките на началния и крайния NIHSS възлиза на 4,76 т. Разглеждайки последния цифров резултат трябва да имаме предвид обаче, че процентът на пациентите с време „врата-игла“ < 60 мин е с 20-30% повече от броя на останалите пациенти и също така, прилагайки по-рано специфичното лечение, не позволяваме разгръщане на цялостната клинична симптоматика.

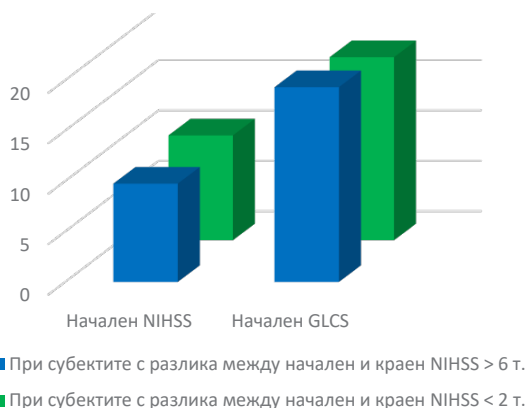
В централната университетска болница в Хелзинки е проведен ретроспективен анализ на база данните от Регистъра за тромболиза на инсулт в Хелзинки [16] и Безопасно прилагане на лечения при инсулт (SITS) – Австралия [23]. Проследени са регистрираните пациенти, лекувани с tPA, в периода между март 1998 г. и декември 2011 г. Включени са общо 2258 пациенти. В цялата кохорта всяка спестена минута осигурява средно 1,8 дни от DALY (години на живот, коригирани спрямо увреждане). Ефектът от по-бързото лечение варира в зависимост от възрастта и NIHSS. Всяка спестена минута осигурява средно 0,6 дни при възрастни пациенти с тежък инсулт, 0,9 дни при възрастни пациенти и лек дефицит, 2,7 дни – при млади пациенти и с лек дефицит и 3,5 дни при млади и с тежък ИМИ. Изводите от анализа показват, че най-голяма полза от по-ранното лечение е постигната при пациенти с начално умерено тежък дефицит на инсулта (NIHSS между 10 и 19 т.).

В нашето проучване установихме, че при 32 пациенти средноаритметичната разлика между началния и крайния NIHSS надхвърля 6 точки. Тези пациенти са имали умерено до високо повлияване на функционалния резултат след приложението на IVT. Средната възраст на тези пациенти е 66,5 години, като 22 са мъже, а останалите 10 – жени. Средното време за появата им в болничното заведение след възникване на клиничните симптоми е 107 минути, а средния DNT – 66,47 минути. Установихме още, че повечето от тези субекти са били с начален умерен до тежък неврологичен дефицит (средноаритметичен начален NIHSS – 9,75 т.; GLCS – 19,31 т.). Аналогично след

това възниква и въпросът кои и колко са пациентите, които не са имали или са имали минимално повлияване от проведената тромболиза (разлика между точките на началния и крайния NIHSS под 2 точки). Броят на тези пациенти е 20 – 13 мъже и 7 жени, на средна възраст 68,35 години. При тази група субекти средният OND е 99,7 минути, а средният DNT е 62,70 минути. Тези пациенти са постъпили в спешното звено или с много лек двигателен дефицит (NIHSS < 5т.), или с много тежки парези (NIHSS > 16 т.) (фиг. 2 и 3).



Фиг. 2. Отражава схематично, че групата с по-добро повлияване от IVT са с известно забавяне по отношение на поява в болничното заведение след настъпване на клиничните симптоми и DNT по-бавно със средно 3,77 минути



Фиг. 3. Отражава схематично, че групата с по-добро повлияване от IVT са с по-нисък среден NIHSS и по-висок среден GLCS спрямо групата пациенти с по-лош терапевтичен отговор

По-бавната обработка на пациентите с по-добър терапевтичен отговор може да се дължи на статистическа грешка поради по-високия процент пациенти, включени в тази група. При липса на отклонение в резултата може да посочим като евентуални причини за забавяне DNT при тази група

субекти по-ниския ODT и по-леко изявената клинична симптоматика.

Проектът HASTE (Hurry Acute Stroke Treatment and Evaluation) е реализиран в 3 фази в един академичен медицински център [24]. В HASTE I, проведен между 6 юни 2012 г. и 5 юни 2013 г., е анализирано основното представяне на пациентите в спешното отделение. В HASTE II, проведен между 6 юни 2013 г. до 24 януари 2015 г., са въведени 3 промени: (1) протокол за инсульт STAT за предварително уведомяване на екипа за пристигащи пациенти с инсульт; (2) прилагане на Alteplase още в залата на компютърна томография (КТ); и (3) регистриране на пациента като неизвестен, за да позволи незабавно въвеждане на поръчка. В HASTE III (между 25 януари 2015 г. и 29 юни 2015 г.) е въведен процес за отвеждане на пациента директно до КТ на носилка за спешни медицински услуги. След трите фази на проучването са анализирани данните от 350 последователни пациенти, лекувани с Alteplase. Изводите от проучването посочват, че прилагането на rtPA в областта на образната диагностика намалява времето за DNT с 32%; преместването на пациента до зоната за образна диагностика на носилката на спешната медицинска помощ намалява времето за DNT с 30%; регистриране на пациента като неизвестен, преди пълно идентифициране от членове на семейството – намалено време за DNT с 12%; и едновременното известяване от групов пейджър за пристигащ пациент с висока тежест на инсульт намалява времето за DNT с 11%.

На територията на нашата страна, за съжаление, все още няма изградена и наложена система за предварително уведомяване от органите на Спешна медицинска помощ към болничните заведения за пристигане на потенциален пациент за тромболитично лечение. Това създава изключително много трудности и забавяне за посрещане и обработка на болните. Поради тази причина и предварителната регистрация, преди пристигането на пациента в спешното звено, не е възможна в нашето болнично заведение. Подновеният акцент върху доболничната помощ е оправдан, включително обществено обучение за активиране на системите за спешно реагиране незабавно при поява на симптоми на инсульт, съчетано със сортиране и бързо транспортиране до най-близкия център за инсульт от службите за спешна медицинска помощ.

Освен това много от пациентите с ИМИ не са в състояние да се идентифицират поради афазия или нарушено съзнание. Търсенето на свидетел за идентифициране на пациента може да доведе до забавяне от 10 до 15 минути. През това време не може да се започне обработката на пациента, тъй като той не е регистриран в електронната система. Друг проблем, свързан с идентифициране на временно невменяеми пациенти и липсата на техни близки, е подписването на Информационно съгласие за провеждане на тромболиза. Към днешна дата това са проблемите, които са на дневен ред при обсъждане на предстоящите реформи с цел скъсяване DNT.

Както вече посочихме, за УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ е изчислено, че времето за вътреболничен транспорт в условия на спешност възлиза средно на 5-8 мин за всеки пациент. Поради тази причина бе преценено поставянето на болус дозата Actylise да се извършва в Тriage зала, разположена непосредствено до компютър-томографската зала.

В анализ, проведен от L. Kuhrij [25], се посочват следните фактори, независимо свързани с повишена вероятност от удължен DNT (> 26 min): женски пол и прием в извънработно време. Факторите, посочени за увеличаване вероятността от силно удължена DNT (>55 min), са: възраст под 50 години и кратък ODT.

Приемането в извънработно време вероятно е забавящ фактор за започване IVT. Това може да се дължи на намален персонал или ограничена наличност на ресурси. Спешното звено на УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ работи 7 дни от седмицата, 24 часа в денонощие. В пределите на болничното заведение винаги има дежурен невролог, клиничен лаборант и образен диагностик, а на разположение – интервенционен неврохирург.

По-ранни проучвания показват, че жените имат по-голяма вероятност от удължен DNT, отколкото мъжете [26]. Настоящата хипотеза е, че жените имат различни неврологични симптоми от мъжете, като болка и променено съзнание, което има по-широка диференциална диагноза, а това прави процеса на диагностика по-дълъг [27]. При пациенти под 50-годишна възраст може да има по-голямо разпространение на имитиращи инсулт, което отнема повече време за поставяне правилната диагноза и съответно удължава силно DNT. В нашия анализ не открихме значима

статистическа разлика между времето „врата-игла“ при различните полове, както и зависимост между възрастта на пациентите и DNT.

Друга констатация е, че при пациенти, чиято ODT е била по-дълга от три часа, IVT е приложена по-бързо, което има смисъл, тъй като IVT не може да бъде приложена в противен случай (временният прозорец за лечение е до четири часа и половина). Освен това лекарите може да отделят повече време за диагностика при пациенти, които се появяват много рано след началото на инсульта. При анализиране на данните от нашето ретроспективно проучване също установихме умерена обратнопропорционална корелация между ODT и DNT.

В сравнение с международни проучвания средното DNT в Холандия е много по-кратко, отколкото в други страни [28]. Медианата на DNT е била 27 min през 2015 г. и намалена до 25 min през 2016 г. Могат да се дадат множество обяснения за вече краткия и все още намаляващ DNT. От 2008 г. Холандското дружество по неврология предоставя национални насоки за лечение на остър инсулт, които настояват за прилагане на код за високо спешен инсулт, включително уведомяване преди пристигане от парамедици, писмени протоколи за грижи при остър инсулт и осигуряване на наличност на образни методи преди пристигане на пациента [29]. Второ, медианата на DNT за всяка болница се прави прозрачна всяка година за обществеността, здравните институти и здравните застрахователи и се използва за сравнителен анализ. Това насърчава локалното оптимизиране на грижите за намаляване на DNT [30]. Друг основен допринасящ фактор е времето, когато лекарят трябва да дойде, да оцени и да приложи тромболитичния агент на пациента. Протоколът, въведен от Холандското дружество по неврология, изисква във всяка болница, лицензирана за провеждане на тромболиза, да има основен медицински стажант на повикване, който е разпределен да отговаря като приоритет на всички възможни повиквания за тромболиза. При анализа е установено, че това води до намаляване на средното DNT от 74 до 43 минути.

Данните за всички проведени интравенозни и интраартериални тромболизи, както и за механичните тромбектомии и bridging therapy, се попълва на всеки триместър в единна система за пациенти с исхемичен мозъчен инсулт, преминали през болничното заведение на УМБАЛСМ „Н.

И. Пирогов“. Базата данни е към инициативата на „Angel“ и е с неограничен достъп. Както вече посочихме, в пределите на болничното заведение винаги има дежурен невролог, обучен за провеждане на тромболитично лечение. По този начин при нас е елиминиран проблемът с „времето, в което специализираният лекар трябва да дойде“.

Анализ, проведен от Sander M. Van Schaik и кол. [32], има за цел да установи основните фактори, водещи до забавяне на DNT. В този анализ са събрани данни от две учебни болници за вторична медицинска помощ в Холандия – болница Slotervaart (SH) и болница Sint Lucas Andreas (SLAH). Екипът за инсулт в двете болници се състои от дежурен невролог, ординатор по неврология на място, който е на разположение 24/7, медицинска сестра за инсулт и спешно отделение, радиологичен техник и лабораторен аналитик. И в двете болници ординаторите по неврология стават свидетели на няколко лечения с rt-PA и/или получават целенасочено обучение, преди да започнат смяна сами. Логистиката е до голяма степен сходна и в двете болници. Отделението за спешна помощ получава предварително уведомление от линейката, обявяващо пациент, който е потенциално подходящ за лечение с rt-PA (т.е. пациент с остър фокален неврологичен дефицит с продължителност < 4,5 часа), което позволява подготовка на екипа за остър инсулт и осигурява зелен коридор до компютърната томография. Нивата на глюкозата и международното нормализирано съотношение (INR) се проверяват с устройство за спешна помощ, получава се интравенозен достъп, ако все още не е наличен, и се взема кръв, но лечението с rt-PA не се отлага за резултатите (брой на тромбоцитите), освен ако няма клинично подозрение или анамнез за тежка тромбоцитопения. От 2013 г. и двете болници определят телесното тегло с помощта на легло с вградена везна. И в двете болници пациентите трябва да бъдат транспортирани с асансьор до кабинета за КТ на първия етаж. Решението за лечение с rt-PA се основава на КТ на глава без контраст, а болусът rt-PA се прилага, докато пациентът все още е на КТ маса, директно последван от непрекъсната инфузия. Тъй като IVT с rt-PA е стандартът за грижа за лечението на остър исхемичен инсулт, DNT е отложено с получаване на информирано съгласие. Нито една болница не понижава активно неконтролираната хипертония (> 185/110 mm Hg). Вместо това кръвното налягане

се проследява на всеки 10 минути и в случай на спонтанен спад в рамките на времеви прозорец за IVT се прилага rt-PA. През периода на проучването общо 1756 пациенти са били приети с остър ИМИ, от които 334 са лекувани с IVT. Общо 71% са имали DNT под 30 минути. При 63% от пациентите, лекувани с IVT, DNT е забавена от поне един фактор. Най-често съобщаваните забавящи фактори, свързани с пациента, са променлив неврологичен дефицит (11,4%) и неконтролирано кръвно налягане (> 185/110 mm Hg, 10,8%). Пациентите без какъвто и да е забавящ фактор са имали 10 минути по-къса средна DNT в сравнение с пациенти с поне един забавящ фактор. Забавена DNT се определя като DNT > 30 минути. Тази граница е използвана, защото това е целта, поставена от холандската мрежа за знания за инсулт. Следните фактори са установени като независимо свързани със забавено DNT: несигурност относно появата на симптомите, неконтролирано кръвно налягане, променлив неврологичен дефицит, друго лечение преди IVT, несигурност относно (анти)коагулационния статус, други фактори, свързани с пациента, и неправилно сортиране.

Нашите основни забавящи фактори са свързани с липсата на система за предварително уведомяване от органите на Спешна медицинска помощ към болничните заведения за пристигане на потенциален пациент за тромболитично лечение; невъзможността за незабавно идентифициране и липсата на придружаващи близки на част от болните; неясни анамнестични данни относно придружаващи заболявания и прием на медикаменти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При ИМИ „времето е мозъкът“ и за тромболизата при ИМИ „колкото по-рано, толкова по-добре“. За всяко 15-минутно забавяне на DNT шансовете за успех от приложената тромболиза намаляват с по 5%. Намаляването на медианата на DNT е основна цел за подобряване на преживяемостта и качеството на живот при пациенти с остър ИМИ. Именно поради тази причина нашият основен приоритет е постигане на стандарт DNT < 60 min за всеки пациент с остър ИМИ. За постигане на тази цел е необходимо извършване на периодичен анализ, идентифициране на забавящите фактори и въвеждане на целенасочени мерки за справяне с тях.

Библиография

- Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bull World Health Organ.* 1976;54(5):541-53.
- Donnan GA, Fisher M, Macleod M, et al. Stroke. *Lancet.* 2008 May 10;371(9624):1612-23.
- Broughton BRS, Reutens DC, Sobey CG. Apoptotic Mechanisms After Cerebral Ischemia. *Stroke.* 2009.
- Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia – the ischemic penumbra. *Stroke.* 1981, 12: 723-725.
- Ginsberg MD: The new language of cerebral ischemia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997, 18: 1435-45.
- Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci.* 1999, 22: 391-7. Doi: 10.1016/S0166-2236(99)01401-0.
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Study Group rt-PA Stroke Trial. *N Engl J Med.* 1995, 333: 1581-1587.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *Engl J Med.* 2008, 359:1317-1329.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE technology appraisal guidance [TA264]. Alteplase for treating acute ischaemic stroke.
- Segura T, Calleja S, Jordan J. Recommendations and treatment strategies for the management of acute ischemic stroke. *Expert Opin. Pharmacother.* 2008, 9:1071-1085. doi: 10.1517/14656566.9.7.1071.
- Nesbit GM, Clark WM, O'Neill OR, et al. Intracranial intraarterial thrombolysis facilitated by microcatheter navigation through an occluded cervical internal carotid artery. *J Neurosurg.* 1996, 84:387-392.
- Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet.* 2010, 375:1695-1703.
- Marler JR, Winters Jones P, Emr M. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke: Proceedings of National Symposium on Rapid Identification and Treatment of Acute Stroke. Bethesda, MD: National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 1997.
- Summers D, Leonard A, Wentworth D, et al. American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing and the Stroke Council. Comprehensive overview of nursing and interdisciplinary care of the acute ischemic stroke patient: a scientific statement from the American Heart Association [published correction appears in *Stroke.* 2010;41(9):e563]. *Stroke.* 2009, 40(8):2911-2944.
- Meretoja A, Kaste M. Pre- and in-hospital intersection of stroke care. *Ann N Y Acad Sci.* 2012, 1268:145-151.
- Meretoja A, Strbian D, Mustanoja S, et al. Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis. *Neurology.* 2012, 79:306-313.
- Price CI, Clement F, Gray J, et al. Systematic review of stroke thrombolysis service configuration. *Expert Rev Neurotherap.* 2009, 9: 211-213.
- Krumholz HM, Bradley EH, Nallamothu BK, et al. A campaign to improve the timeliness of primary percutaneous coronary intervention: door-to-balloon: an alliance for quality. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008, 1(1):97-104.
- Gladstone DJ, Rodan LH, Sahlas DJ, et al. A citywide pre-hospital protocol increases access to stroke thrombolysis in Toronto. *Stroke.* 2009, 40: 3841-3844.
- Fonarow GC, Zhao X, Smith EE, et al. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. *JAMA.* 2014, 311:1632-1640.
- Menees DS, Peterson ED, Wang Y, et al. Door-to-balloon time and mortality among patients undergoing primary PCI. *N Engl J Med.* 2013, 369(10):901-909.
- Lansberg MG, Schrooten M, Bluhmki E, et al. Treatment time-specific number needed to treat estimates for tissue plasminogen activator therapy in acute stroke based on shifts over the entire range of the modified Rankin Scale. *Stroke.* 2009, 40(6):2079-2084.
- Simpson MA, Dewey HM, Churilov L, et al. Thrombolysis for acute stroke in Australia: outcomes from the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke registry (2002-2008). *Med J.* 2010, 193:439-443.
- Kamal N, Holodinsky JK, Stephenson C, et al. Effect of Rapid Patient Registration, Moving Directly to Computed Tomography, and Giving Alteplase at the Computed Tomography Scanner. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes.* 2017, 10:e003242.
- Kuhrij LS, Marang-van de Mheen PJ, et al. Determinants of extended door-to-needle time in acute ischemic stroke and its influence on in-hospital mortality: results of a nationwide Dutch clinical audit. *BMC Neurology.* 2019, 19, Article number: 265.
- Oluwole SA, Wang K, Dong C, Cililberti-Vargas, et al. Disparities and trends in door-to-needle time: the FL-PR CReSD study (Florida-Puerto Rico collaboration to reduce stroke disparities). *Stroke.* 2017, 48:00.
- Labiche LA, Chan W, Saldin KR, et al. Sex and acute stroke presentation. *Ann Emerg Med.* 2002, 40(5):453-60.
- Kamal N, Sheng S, Xian Y, et al. Delays in door-to-needle times and their impact on treatment time and outcomes in get with the guidelines-stroke. *Stroke.* 2017, 48(4):946-54.
- Dutch Society of Neurology. Beroerte- acute fase bij beroerte. 2012.
- Van Schaik SM, Scott S, de Lau LML, et al. Short door-to-needle times in acute ischemic stroke and prospective identification of its delaying factors. *Cerebrovasc Dis Extra.* 2015, 5(2):75-83.
- Van Schaik SM, Scott S, Lonneke ML de Lau, et al. Short Door-to-Needle Times in Acute Ischemic Stroke and Prospective Identification of Its Delaying Factors. *Cerebrovasc Dis Extra.* 2015, 5(2): 75-83.

✉ Адрес за кореспонденция:
Доц. Д-р М. Димитрова, дм
е-mail: dr.m.i.dimitrova@gmail.com

ОСТРАТА ЧЕРНОДРОБНА ПОРФИРИЯ В СПЕШНАТА МЕДИЦИНА КАТО ДИАГНОСТИЧНО ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВО. КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

А. Топалова-Димитрова¹, А. Иванова², К. Данов³

¹Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ – София

²Експертен център по порфирия, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ – София

³Отделение по гастроентерология, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ – София

ACUTE HEPATIC PORPHYRIA IN EMERGENCY MEDICINE AS A DIAGNOSTIC CHALLENGE: A CLINICAL CASE REPORT

A. Topalova-Dimitrova¹, A. Ivanova², K. Danov³

¹Clinic of Gastroenterology, UMHAT Sv. Ivan Rilski – Sofia

²Expert Center in Porphyria, UMHAT Sv. Ivan Rilski – Sofia

³Department of Gastroenterology, UMHATEM N. I. Pirogov – Sofia

Резюме

Острите чернодробни порфирии (ОЧП) са наследствени заболявания, които могат да се проявят с различни симптоми, главно поради ефекти върху нервната система. Типичните остри пристъпи на порфирия се проявяват със силна коремна болка, запек, гадене и повръщане, последвани понякога от объркано състояние и психични смущения. Тъй като симптомите са неспецифични, те често се диагностицират погрешно като други, по-често срещани, състояния и поради това не се лекуват адекватно или остават неразпознати в клиничната практика. Лекарите, работещи в условията на спешност, са сред първите, които се срещат с пациенти, страдащи от пристъпи на ОЧП, и играят ключова роля в навременното разпознаване на болестта. Недостатъчната осведоменост за заболяването може да доведе до забавена диагноза и тежки усложнения за пациентите. Представя се пациентка с 5-годишно забавяне на диагнозата поради неразпознати типични симптоми на рядката, тежка и животозастрашаваща атака при остра порфирия.

Ключови думи: остри чернодробни порфирии, наследствено заболяване, невропатия, хипонатриемия, червена урина

Abstract

Acute hepatic porphyrias (AHP) are hereditary diseases that can manifest themselves with various symptoms, mainly due to effects on the nervous system. Typical acute attacks of porphyria are manifested by severe abdominal pain, constipation, nausea and vomiting, sometimes followed by confusion and psychiatric disturbances. Because the symptoms are non-specific, they are often misdiagnosed as other more common conditions and are therefore not adequately treated or often go unrecognized in clinical practice. Emergency physicians are among the first to meet patients suffering from AHP attacks and play a key role in the timely recognition of the disease. Insufficient awareness of the disease can lead to delayed diagnosis and severe complications for patients. A patient with a 5-year delay in diagnosis due to unrecognized typical symptoms of the rare, severe and life-threatening attack of acute porphyria is presented.

Key words: acute hepatic porphyria, hereditary disease, neuropathy, hyponatremia, red urine

ВЪВЕДЕНИЕ

Острите чернодробни порфирии (ОЧП) са вродени дефекти на специфични ензими в биосинтеза на хема. Те включват три доминиращи нарушения – остра интермитираща порфирия (AIP), наследствена копропорфирия (HCP), порфирия вариегата (VP) и много рядката автозомно-рецесивна порфирия с дефицит на дехидратата на 5-аминолевулинова киселина (ADP) [1, 2]. Всички те се изявяват с остри невровисцерални симптоми, които са клинично неразличими. В допълнение, пациентите с HCP и VP могат да имат булозно-ерозивни кожни лезии по изложените на слънце части на тялото [1-3]. Комбинираното разпространение на тези заболявания е ~ 5 на 100 000 като > 90% от хетерозиготните носители на конкретната болестотворна мутация остават асимптомни за цял живот [3-6]. AIP е най-честото заболяване от тях.

С настоящото описание на клиничен случай от нашата практика се обръща внимание на т.нар. Red flags (червените знамена или сигнали) за най-честите първи симптоми при изява на болестта.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Жена на 43-годишна възраст посети приемния кабинет на Експертния център със съмнение за остра порфирия поради оплаквания от силна коремна болка, гадене и повръщане, запек, както и с дистална симетрична слабост, засягаща екстензорните мускули на крайниците. В миналото пациентката е имала подобни епизоди няколко пъти годишно, но значително влошаване е настъпило 3 месеца преди посещението ѝ при нас. Болката се появявала около седмица преди месечния цикъл и е била предшествана от повишена раздразнителност. Посещавала е спешен център многократно, както и е била хоспитализирана в различни отделения и болници. Състоянието ѝ е било обект на широки изследвания, в това число гастроскопии, колоноскопии, компютърна томография, лапароскопски, неврологични и други изследвания, без значими констатации, които биха могли да се свържат със силната болка. Всички жизненоважни параметри и лабораторни стойности са били нормални с изключение на леко понижен натрий в кръвта. Анализът на урината е бил труден поради тъмночервения ѝ цвят и в утайката на урината

не са открити еритроцити, миоглобин, хемоглобин, нито бактерии. Подозирани са функционална диспепсия, инфекция на пикочните пътища и психиатрично заболяване, опитвано е лечение с различни антибиотици, аналгетици и антидепресанти, но без успех. По-нататъшните лична и семейна анамнеза са нормални.

Обективна находка, диагноза и лечение

При прегледа на пациентката се установи екстремна отпадналост до невъзможност за самостоятелно придвижване със силна полиневритна болка и изразена тахикардия (120/min). При палпация на корема силната дифузна болка не съответстваше на слабо позитивната находка. Извърши се първоначално скринингово (силно положително) и последващо количествено изследване на урината за повишено отделяне на порфобилиноген (PBG), което показва 204 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ креатинин при норма < 1,7. Доказване на високи стойности на този метаболит от хемсинтеза е емблематично за острия пристъп. Диагнозата AIP се постави биохимично в Специализираната лаборатория по порфирии в Болницата въз основа на описаната клинична картина и характерните за AIP промени в порфириновата обмяна в кръвта, урината и изпражненията. Това са освен количествено измерване на PBG в урината, плазмена флуоресцентна емисионна спектроскопия (FES), активност на еритроцитната порфобилиноген дезаминаза и измерване на фекални порфирины. При рутинните кръвни изследвания се откри само хипонатриемия 122 mmol/l (норма 135-151).

Първоначалната оценка на пациентката ни с вече известна диагноза AIP включваше и изходна детайлна анамнеза, при която стана ясно, че началото на заболяването вероятно е било предшествано от около месец диета с редуцирани въглехидрати през 2016 г.

На следващ етап се проведе и семеен генетичен скрининг за откриване на тези родственици, които са латентни носители на дефектния ген. Той е от съществено значение за профилактиката и лечението при автозомно-доминантните остри порфирии.

Лечението се проведе в Клиниката по гастроентерология в болницата с интравенозното приложение на хемин (Normosang®, 250 mg/ден) за общо 4 дни. Освен това се прилагаша и въглехидрати под формата на инфузии на глюкоза и специални храни (най-малко 150-200 g въглехидрати

ти на ден). Симптоматично лечение на болката, тахикардията, повръщането и запек се проведе с разрешени при порфирията аналгетици и антипиретици, бета-блокери, витамини. Терапията доведе до значително подобрене на състоянието, болката намаля и постепенно изчезна, когато стойностите на PBG намаляха първоначално до 84 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ и 40 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ креатинин след още две хоспитализации. Пациентката провежда амбулаторно интензивно лечебна физкултура и физиотерапия. Тетрапарезата показва прогресивно подобрене 4 месеца след започване на лечение и все повече включва дисталните мускули на ръцете и краката с относително щадене на флексията на пръстите и плантарите.

Обсъждане

Този случай илюстрира често срещаното закъснение в първоначалната диагноза на остра порфирия: пациентката е била изследвана многократно поради повтарящи се коремни кризи с червена урина, без да е насочена за извършване на тест за порфирия (количествен PBG). При стационарното приемане урината с червен цвят се интерпретира като признак на (хеморагична) инфекция на пикочните пътища. Описанието на случая има за цел да напомни за порфирията като рядко и сериозно заболяване и да обясни мерките, които трябва да се предприемат за установяване на диагноза.

Порфириите са метаболитни нарушения, всяко от които представлява дефект в един от осемте ензима на биосинтетичния път на хема и води до натрупване на тъканни токсични прекурсори на хем (порфирины и предшественици на порфирины) [2, 6]. Хемът е важен компонент на хемоглобина, миоглобина и цитохромите P450. Порфириите се разделят на остри (остри чернодробни) и неостри порфирии. Острите порфирии се характеризират с остри и понякога животозастрашаващи атаки. При нашата пациентка беше диагностицирана остра интермитираща порфирия пет години след първата поява на симптомите – повтаряща се коремна болка, червена урина и хипонатриемия.

Съществена особеност в патогенезата на острата порфирична атака е, че унаследеният ензимен дефект води до клинична изява на болестта след въздействие на допълнителни ендogenous или екзогенни фактори като прием на лекарства, алкохол, ограничаване на приема на въглехидрати,

хормонални промени, психически или физически стрес или инфекции (табл. 1).

Таблица 1. Фактори, отключващи остър порфиричен пристъп [4]

Порфириногенни лекарства (за справка https://www.drugs-porphyria.org/)
Ендogenous хормонални колебания
Гладуване
Физическа преумора
Алкохол
Инфекции
Хирургична интервенция
Емоционален стрес

Порфиричните атаки се самоограничават и често отшумяват в рамките на две седмици. Около 5% от засегнатите (предимно жени) имат повтарящи се атаки, определени като ≥ 4 годишно. Дългосрочните усложнения са хронична бъбречна недостатъчност, артериална хипертония и значително повишен риск от хепатоцелуларен карцином [3-5].

Острите порфирии се характеризират с остри и хронични симптоми, които продължават след често повтарящи се атаки поради токсичните ефекти на натрупаните порфиринови прекурсори върху автономната, периферната и централната нервна система. Симптомите, които се появяват в началото на атаката и най-често са невровисцерални, причинени от увреждане на вегетативната нервна система, се характеризират с остра коремна болка, гадене, повръщане, запек, както и хипертония и тахикардия. Открива се червено-кафява урина, която помага при диагностицирането. Много характерна е хипонатриемията, както е документирано в описанието на този случай. По-късно в хода на заболяването периферната нервна система се уврежда с двигателни и сензорни нарушения [1, 4], често свързани с генерализирана болка. Увреждането на централната нервна система се проявява чрез променливи психически промени, нарушено съзнание и епилептични припадъци. След като настъпи първата атака, пациентите обикновено се чувстват под постоянна заплаха от следващата.

Порфобилиногенът в урината е много чувствителен и специфичен скринингов тест от първа линия, който винаги се увеличава значително (ди-

агностично > 5-кратно, табл. 2) по време на остри пристъпи на порфирия [2, 5].

Таблица 2. Остра порфирия [4-6]

Симптоми	Невровисцерални симптоми: силна коремна болка, гадене/повръщане, по-често запек, но е възможна и диария
	Хипертония, тахикардия
	Хипонатриемия
	Неврологични находки: – Моторни увреждания (аксонална невропатия, атрофия, парези) – Сензорни нарушения (болки, невропатия) – Психично разстройство, нарушено съзнание – Припадъци
Диагностика	В острата фаза: порфобилиноген, количествено изследване на еднократна порция урина в защитена от слънце опаковка. (Норма: < 1,7 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ креатинин) – > 5-кратно увеличение: диагнозата остър порфирен пристъп се потвърждава, нормална стойност: изключен остър порфирен пристъп
	Диагностиката се извършва в специализиран център с опит

Лечението е симптоматично и продължително. По отношение на аксоналната невропатия може да се очаква много бавно частично възстановяване в продължение на месеци. При късно диагностициране и напреднало увреждане на нервните това може да бъде непълно, необратимо и се последва от атрофична пареза и парализи. В дългосрочен план предотвратяването на по-нататъшни пристъпи е решаващо за цялостната прогноза на острите порфирии.

ОБОБЩЕНИЕ

Порфириите са автозомно-доминантни състояния, причинени от частичен дефицит на PBG деаминаза [2].

Свързани са със сериозни дългосрочни усложнения като хипертония, хронично бъбречно заболяване и рак на черния дроб [3, 4].

Дори и днес заболяването се диагностицира с голямо закъснение. Това увеличава риска от тежки и повтарящи се остри пристъпи.

Най-често за първи път пациентите попадат в структури по спешна медицина, като се насочват към коремен хирург и впоследствие – към интернист, невролог или психиатър [3].

Въпреки че АНР често се диагностицира погрешно, тестът за PBG в урина може точно да диагностицира заболяването [1, 5].

Когато диагнозата бъде потвърдена, лечението трябва да започне под наблюдението на медицински специалист с опит в лечението на остра порфирия в сътрудничество с експертен център по порфирия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ – НАЙ-ВАЖНОТО ЗА ПРАКТИКАТА

- „Червените сигнали“, описани тук (остра коремна болка, хипонатриемия и червена урина), особено при анамнеза за години на неефективно изясняване на повтарящи се коремни болки или свързани симптоми (гадене, повръщане, запек, хипертония, тахикардия), трябва незабавно да насочат вниманието към остра порфирия и да се назначи анализ на урина, транспортирана в защитена от светлина опаковка, за количествено измерване на PBG.

- До изясняване на диагнозата се избягват споменатите по-горе отключващи фактори. Диагностиката, лечението и проследяването на болните с остра порфирия се извършват в специализиран център с помощта на експерт по порфирия.

Библиография

1. Albers JW, Fink JK. Porphyric neuropathy. Muscle Nerve. 2004;30(4):410-22.
2. Minder AE, Barman-Aksozen J, Zulewski H et al. Porphyria – when to think about how to clarify and treat? Ther Umsch. 2018;75(4):225-33.
3. Elder G, Harper P, Badminton M et al. The incidence of inherited porphyrias in Europe. J Inherit Metab Dis. 2013;10.1007/s10545-012-9544-4.
4. <https://porphyria.eu/en/content/about-EPNET>
5. Stölzel U, Doss MO, Schuppan D. Clinical guide and update on porphyrias. Gastroenterology. 2019;157(2):365-381.e4.
6. <https://www.medscape.com/answers/1389981-186094/which-physical-findings-are-characteristic-of-porphyria>.

✉ Адрес за кореспонденция:
Доц. д-р Анета Иванова
e-mail: aneta.ivanova@rilski.com

ХИРУРГИЧНИ СПЕЦИАЛНОСТИ

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ. БИЛАТЕРАЛЕН И МУЛТИФОКАЛЕН
ТУМОР НА УОРТИН

Св. Славков, Ал. Малинова, А. Щерев

Клиника по лицево-челюстна хирургия, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ – София

Резюме

Туморът на Уортин е един от най-честите доброкачествени тумори на паротидната жлеза, втори по честота след плеоморфния аденом. Този тип доброкачествени новообразувания най-често засягат възрастната популация и имат силна връзка с тютюнопушенето. В миналото честотата на поява при мъжете е била по-голяма, но последните проучвания показват нарастваща честота при жените, вероятно поради повишената честота на тютюнопушенето като вреден навик сред жените. Туморът на Уортин има доброкачествени хистопатологични белези и злокачествена трансформация е изключително рядка. В повечето случаи е необходимо хирургично лечение поради способността на тумора да нараства до значителни размери. Целта на статията е да представи клиничен случай на двустранно развиващ се мултифокален тумор на Уортин.

Ключови думи: тумор на Уортин, клиничен случай, хирургично лечение

BILATERAL MULTIFOCAL WARTHIN'S TUMOR: CLINICAL CASE REPORT

S. Slavkov, A. Malinova, A. Shterev

Clinic of Maxillofacial Surgery, UMHATEM "N. I. Pirogov" – Sofia

Abstract

Warthin's tumor is one of the most common benign parotid gland tumors, second only to pleomorphic adenoma. This type of benign neoplasm most commonly affects the adult population and has a strong association with smoking. In the past, the incidence was higher in men, but recent studies have shown an increasing incidence in women, probably due to the increased prevalence of smoking as a harmful habit among women. Warthin's tumor has benign histopathological features and malignant transformation is extremely rare. In most cases surgical treatment is necessary due to the ability of the tumor to grow to a significant size. The purpose of this article is to present a clinical case of a bilaterally developing multifocal Warthin's tumor.

Key words: Warthin's tumor, clinical case, surgical treatment

ВЪВЕДЕНИЕ

Туморът на Уортин е един от най-честите доброкачествени тумори на паротидната жлеза, втори по честота след плеоморфния аденом [1, 2]. Този тип доброкачествени новообразувания най-често засягат възрастната популация и имат силна връзка с тютюнопушенето [3-5]. В миналото честотата на поява при мъжете е била по-голяма, но последни-

те проучвания показват нарастваща честота при жените, вероятно поради повишената честота на тютюнопушенето като вреден навик сред тях [6-8]. Туморът на Уортин има доброкачествени хистопатологични белези и злокачествена трансформация е изключително рядка. В повечето случаи е необходимо хирургично лечение поради способността на тумора да нараства до значителни размери.

ОПИСАНИЕ НА СЛУЧАЯ

Касае се за 58-годишен мъж, насочен към Клиниката по лицево-челюстна хирургия в УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ по повод подутина под висулката на ухото вляво с давност около 8 години. По анамнеза на пациента образуването е бавно нарастващо и неболезнено. При клиничния оглед се установи добре ограничена формация в долния полюс на паротидната жлеза, близо до ъгъла на долната челюст, с приблизителни размери 6-7 cm. При палпация формацията е с плътно-еластична консистенция, неболезнена, подвижна спрямо подлежащата кожа, която е непроменена на цвят.

От палпаторното изследване се установи и втора, по-малка туморна формация, разположена преаурикуларно с подобни на първата клинични характеристики.

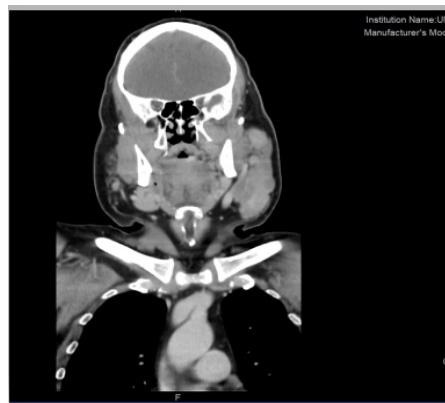
При интраоралния оглед не се установиха отклонения във вида на оралната мукоза. При масиране в областта на паротидните и подчелюстните жлези двустранно се установи продукция на нормална по вид слюнка.

Пациентът не демонстрира дисфункция от страна на мимическата мускулатура и лицевия нерв двустранно.

От анамнезата за вредни навици и коморбидности се установи, че пациентът е пушач (средно 1 кутия цигари дневно), с артериална хипертония, с обезитас 1-ва степен и нарушен глюкозен толеранс.

Беше проведена КТ с контраст, на която се установи разположена в долен полюс на жлезата – частично интрапаренхимно и проминираща в по-голямата си част извън очертанията на жлезата, овална нехомогенна Ту-формация с размери около 35/43/72 mm. Наблюдава се подчертано усилване в проксималния отдел на формацията и нехомогенно и неинтензивно, мултинодуларно усилване в долния ѝ полюс, с ограничаване и на неусилващи се кистични/некротични зони. Находката в дълбочина достига до десния клон на мандибулата, като напред компримира и избутва вентрално лявата субмандибуларна жлеза.

Налице са две по-малки окръглени нодуларни лезии, съответно в горен полюс на жлезата, вентрално и дорзално с размери съответно 10 mm и 25 mm, демонстриращи относително интензивно и хомогенно усилване на постконтрастните серии.



Фиг. 1, 2. Коронарен и аксиален срез на КТ с контраст, демонстриращ формации в лява паротидна жлеза

Непосредствено каудално и стенодопирно на дясната паротидна жлеза се изобразява овална нодуларна лезия, добре демаркирана, с нехомогенна структура и с ограничаване на неусилващи се участъци във вътрешността ѝ на постконтрастните серии. Описаната находка достига размери 14/22/25 mm.

Пациентът беше хоспитализиран в Клиниката и под обща анестезия беше извършена левостранна тотална паротидектомия. В блок с жлезата се отстраниха 3 формации. В хода на операцията се запази целостта на клоновете на лицевия нерв. Следоперативният период на пациента протече гладко и с минимална мимическа дисфункция в рамките на първите седмици.

Хистопатологичният анализ потвърди предварително поставената диагноза – тумор на Уортин.

Дискусия

Туморът на Уортин е доброкачествено новообразование, засягащо паротидните жлези. Този вид тумори са описани за пръв път от Хилдебранд през 1895 г, но най-добре са дефинирани от американския патолог Алдред Скот Уортин [9, 10].

Плеоморфният аденом е най-честият доброкачествен тумор на паротидните жлези (около 70%), като туморът на Уортин е следващ по честота (6-10%) [1, 2]. Последните няколко десетилетия този тумор е известен с много имена, свързани с хистологичните му характеристики – папиларен цистаденом, цистаденолимфом и аденолимфом [12].

Туморът на Уортин най-често се проявява в 6-ото и 7-ото десетилетие от живота, по-чест при пушачи [3, 4]. Честотата на поява на билатерални тумори е в тясна връзка с никотиновия прием [5, 13-16].

Най-често се локализира в повърхностните структури на паротидната жлеза с предилекционно място долния плюс на жлезата. Туморът на Уортин е с мултифокален растеж в 12% от случаите, докато билатерално развитие се среща в около 6% от случаите (синхронно или метакронно) [19].

Клинично туморът се представя като бавно нарастваща добре ограничена формация, която обикновено протича асимптомно. Може да достигне до значителни размери и тогава да създава козметичен и функционален дискомфорт (оталгия, дори загуба на слуха).

Туморът на Уортин е добре ограничен от тънка фиброзна капсула. Макроскопски е съставен от кисти, съдържащи аморфна мукозна субстанция, и от солидни участъци.

Микроскопският вид е характерен и патогномоничен – кистичните пространства са свързани с двуслоен онкоцитен епител.

Луминалният слой се състои от цилиндрични клетки с фино гранулирана цитоплазма (поради високата концентрация на митохондрии) и палисадно подредени ядра. Вътрешният слой е съставен от под от малки кубовидни онкоцитни елементи. Малки папиларни нагъвания произлизат от епитела и се проектират в луминалните пространства. Солидният стромален компонент е изграден от реактивна лимфоидна тъкан с образуване на герминативен център, макрофаги и плазмени клетки също могат да бъдат намерени.

Библиография

1. Eveson JW, Cawson RA. Salivary gland tumors: a review of 2410 cases with particular reference to histologic types, site, age and sex distribution. *J Pathol.* 1985;146:51-8.
2. Silva SJ, Morais S, Aguiar ASF, et al. Clinic-epidemiologic study of 183 cases of salivary gland tumors, based on WHO's Classification 1991. *Rev Bras Otorinolaringol.* 1998; 64:387- 94.
3. Teymoortash A, Krasnewicz Y, Werner JA. Clinical features of cystadenolymphoma (Warthin's tumor) of the parotid gland: a retrospective comparative study of 96 cases. *Oral Oncol.* 2006;42:569-573.
4. Ellis GL, Auclair PL. Warthin's tumor (papillary cystadenoma lymphomatosum). In: *Atlas of Tumor Pathology: Tumors of the Salivary Glands.* 3rd series, fascicle 17. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology. 1996:68-79.
5. Klusmann JP, Wittekindt C, Preuss SF, et al. High risk for bilateral warthin tumour in heavy smokers-review of 185 cases. *Acta Otolaryngol.* 2006;126(11):1213-1217.
6. Yoo G, Eisele D, Askin F, et al. Warthin's tumor: a 40-year experience at the Johns Hopkins Hospital. *Laryngoscope.* 1994;104:799-803.
7. Lamelas J, Terry JH Jr, Alfonso AE. Warthin's tumor: multicentricity and increasing incidence in women. *Am J Surg.* 1987;154:347-51.
8. Monk JS, Church JS. Warthin's tumor: a high incidence and no sex predominance in central Pennsylvania. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992; 118(5):477-478.
9. Hildebrand O. Die angeborene epitheliale Cysten und Fisteln des Halses. *Arch Klin Chir.* 1895;49:16792.
10. Warthin AS. Papillary cystadenoma lymphomatosum. *Cancer Res.* 1929;13: 16-25.
11. Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR. Surgical pathology of the salivary glands. Philadelphia: W. B. Saunders Co. 1991, 165.
12. Ma J, Chan JKC, Chow CW, et al. Lymphadenoma: a report of three cases of an uncommon salivary gland neoplasm. *Histopathology.* 2002;41(4):250-259.
13. De Ru JA, Plantinga RF, Majoer MH, et al. Warthin's tumor and smoking. *B-ENT.* 2005;1:63-66.
14. Vories A, Ramirez S. Warthin's tumor and cigarette smoking. *South Med J.* 1997;90:416-8.
15. Pinkston JA, Cole P. Cigarette smoking and Warthin's tumor. *Am J Epidemiol.* 1996;144(2): 183-187.
16. Kotwall CA. Smoking as an etiologic factor in the development of Warthin's tumor of the parotid gland. *Am J Surg.* 1992;164(6):646-647.
17. Gnepp DR, Brandwein MS, Henley JD. Salivary and lacrimal glands. In: Gnepp DR, eds. *Diagnostic Surgical Pathology of the Head and Neck.* Philadelphia: WB Saunders, 2001:325-430.
18. Snyderman C, Johnson JT, Barnes EL. Extraparotid Warthin's tumor. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1986; 94(2):169-75.
19. Maiorano E, Lo Muzio L, Favia G, et al. Warthin's tumor: a study of 78 cases with emphasis on bilaterality, multifocality and association with other malignancies. *Oral Oncol.* 2002;38(1):35-40.
20. White RR, Arm RN, Randall P. A large Warthin's tumor of the parotid: case report. *Plast Reconstr Surg.* 1978;61(3):452-454.

ДИРОФИЛАРИОЗА В ЛИЦЕВО-ЧЕЛЮСТНАТА ОБЛАСТ: КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Св. Славков, Ал. Малинова, В. Веселинов

УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ – София

DIROFILARIASIS IN MAXILLOFACIAL AREA: CLINICAL CASE REPORT

Sv. Slavkov, A. Malinova, V. Veselinov

UMHATEM “N. I. Pirogov” – Sofia

Резюме

Цел на изследването: Описание на редкия случай на диروفилариоза в лицево-челюстната област при пациент. **Материал и методи:** Описан е клиничен случай с пълна анамнеза, физикален преглед и диагностични изследвания (КТ и хистологичен анализ). **Резултати:** Установено е наличие на подкожен възел в областта на дясната буза с идентифициран паразит след екстирпация. **Изводи:** Диروفилариозата е рядко срещано заболяване, което е труднодостъпно за диагноза поради малкото случаи в България и асимптомната клинична картина. При съмнение трябва да се извършат специализирани изследвания, включително хистология.

Ключови думи: диروفилариоза, клиничен случай, подкожен възел, паразитология, хистология

Abstract

Objective: To describe a rare case of dirofilariasis in the facial and jaw region in a patient. Clinical case description: A clinical case with a detailed history, physical examination, and diagnostic tests (CT and histological analysis) is presented. **Results:** A subcutaneous nodule in the right cheek was found, and the parasite was identified after excision. **Conclusions:** Dirofilariasis is a rare disease, difficult to diagnose due to its asymptomatic nature and low incidence in Bulgaria. Specialized tests, including histology, are needed in suspected cases.

Key words: dirofilariasis, clinical case, subcutaneous nodule, parasitology, histology

ВЪВЕДЕНИЕ

Дирофилариозите се причиняват от нематоди от *Dirofilaria* (*Nochtiella*) *repens* и *D. immitis* [1]. Обичайните им крайни гостоприемници са домашните кучета, въпреки че котки, лисици, вълци, койоти, ондатри и морски лъвове могат да бъдат както подходящи гостоприемници, така и резервоари на паразита [2, 3]. Вектори са комари от семейство *Culicidae*, родове *Anopheles*, *Aedes* и *Culex* [4].

За разлика от обичайните гостоприемници при хората на мястото на локализацията на паразита

се образуват паразитни възелчета, с изключение на диروفилариозата на окото. В повечето случаи възелчето се локализира в подкожната тъкан (дермата и субмукозата). Заболяването започва незабелязано и пациентите често търсят медицинска помощ след случайно напипване на „подутина“.

Диагнозата на диروفилариозата може да бъде трудна поради малкия брой случаи в България и асимптомната клинична картина. За точно поставяне на диагнозата се използват хистологични препарати или морфологична идентификация на паразита [7].

ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Пациентка на 38 години посещава кабинета с оплакване от подутина в областта на дясната буза, с давност няколко седмици. Във времето от появата бавно намалявала по размери. Пациентката съобщава за усещания като мравучкане и движение под кожата в зоната на оплакванията. От социалната анамнеза става ясно, че работата на пациентката е свързана със селскостопански животни и има домашен любимец куче.

При клиничния оглед се установява окръглена формация, разположена подкожно в областта на дясната буза, с приблизителни размери около 1 см, твърдо-еластична консистенция, подвижна, несраснала с надлежащата кожа и неболезнена при палпация.

От проведения КТ с контраст на глава и шия: овална мекотъканно еквивалентна (с вариращ дензитет – 29-30 ХЕ) добре демаркирана овал-

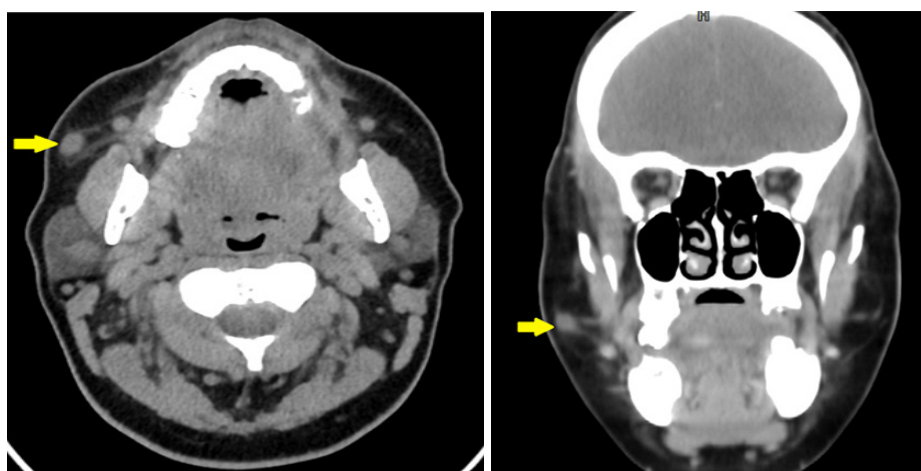
на лезия в подкожната мастна тъкан на дясната буза, достигаща размери 10/6 mm. Налице е дискретно стриране на мастната тъкан в съседство. След апликация на контрастно вещество е налице неинтензивно, предимно периферно усилване в областта на лезията; в дълбочина се установява ограничен, неусилващ се участък.

ОБСЪЖДАНЕ

Дирофилариозата е рядко заболяване при хората и обикновено засяга подкожната тъкан. Клиничните прояви често се състоят в образуване на възел, като диагнозата се поставя чрез хистологичен анализ или морфологична идентификация на паразита [1]. В този случай паразитът е бил локализиран в подкожната мастна тъкан на лицето, като пациентката е потърсила помощ поради необичайни усещания в засегнатата зона.



Фиг. 1 и 2. Макроскопски препарат на екстирпирания подкожен лимфен възел с разположения в него паразит



Фиг. 3 и 4. Със стрелка е обозначена КТ находката – добре демаркирана овална лезия

Изводи

Дирофилариозата е заболяване с рядко срещани случаи в България, но броят на пациентите може да се увеличи с оглед на промените в климата и разпространението на векторите. Препоръчва се внимателно разглеждане на диференциални диагнози и навременно прилагане на диагностични методи като хистология за точно идентифициране на инфекцията.

Библиография

1. Tafti MF, Hajilary A, Siatiri H, et al. Ocular dirofilariasis, a case report. *Iran J Parasitol*, 2010, 5(3):64-68.
2. Popescu I, Tudose I, Racz P, et al. Human *Dirofilaria repens* Infection in Romania: A Case Report. *Case Rep Infect Dis*, 2012:472976.
3. Matějů J, Chanova M, Mitkova B, et al. *Dirofilaria repens*: emergence of autochthonous human infections in the Czech Republic. *BMC Infect Dis*, 2016, 16:171.
4. Joseph E, Matthai A, Abraham LK, Thomas S. Subcutaneous human dirofilariasis. *J Parasit Dis*, 2011, 35(2): 140-3.
5. Genchi C, Kramer L. Subcutaneous dirofilariosis (*Dirofilaria repens*): an infection spreading throughout the old world. *Parasit Vectors*, 2017, 10(Suppl 2):517.
6. Sassnau R, Dauschies A, Lendner M, Genchi C. Climate suitability for the transmission of *Dirofilaria immitis* and *D. repens* in Germany. *Vet Parasitol*, 2014, 205(1-2):239-4.
7. Харизанов Р, Иванова А, Райнова И, et al. Дирофилариоза при хората в България, рядко, но съществуващо заболяване. С., НЦЗПБ, 2017.

ТЕРАПЕВТИЧНИ СПЕЦИАЛНОСТИ

ЧРЕВНА МИКРОБИОТА. АНТИБИОТИК-АСОЦИИРАНА ДИАРИЯ В ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЧНАТА ПРАКТИКА

В. Чернишков, К. Данов

Отделение по гастроентерология, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ – София

GUT MICROBIOTA. ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHEA IN GASTROENTEROLOGICAL PRACTICE

V. Chernishkov, K. Danov

Gastroenterology Department, UMHATEM N. I. Pirogov – Sofia

Резюме

Чревната микробиота е съвкупността от бактериите, които нормално поселяват тънкото и дебелото черво и представляват набор от разнообразен генетичен материал от около 14 000 гена, наречен микробиом. Най-честото увреждане на микробиома като разнообразие на микробиотата и като количество е свързано с употребата на антибактериални средства. Приложението на антибиотици в клиничната практика е променливо в годините по отношение на показания и вид на препарата, но винаги е свързано с влияние върху микробиотата. Съществуват множество проучвания за неблагоприятните ефекти на антибиотиците върху чревния микробиом, както и данни от систематични обзори и проучвания, свързани с ползите и вредите от приема на пробиотици по време на антибиотично лечение. Налице са различни предложения, насоки и ръководства за избор на подходящ пробиотик, съпровождащ антибиотичното лечение, предложени от групи автори или професионални организации.

Ключови думи: микробиота, микробиом, антибиотично лечение

Abstract

The gut microbiota is the collection of bacteria that normally populate the small and large intestines and is a set of diverse genetic material of about 14,000 genes called the microbiome. The most common damage to the microbiome in terms of microbiota diversity and quantity is associated with the use of antibacterial agents. The use of antibiotics in clinical practice is variable over the years in terms of indications and type of preparation, but it is always associated with an impact on the microbiota. There are numerous studies on the adverse effects of antibiotics on the gut microbiome, as well as data from systematic reviews and studies related to the benefits and harms of taking probiotics during antibiotic treatment. There are various suggestions, guidelines and opinions for choosing the appropriate probiotic to accompany antibiotic treatment, proposed by groups of authors or professional organizations.

Key words: microbiota, microbiome, antibiotic treatment

ВЪВЕДЕНИЕ

Човешката микробиота представлява съвкупността от микроорганизмите, присъстващи във и върху човешкото тяло. Терминът микробиом се използва за означаване на целия генетичен състав на микробиотата. Чревната микробиота

изпълнява фундаментални функции в човешкия метаболизъм. Голяма част от бактериите, поселяващи червото, участват във ферментацията на неразградими въглехидрати до късоверижни мастни киселини (ацетат, битурат, пропионат) – важни молекули за интегритета на чревната ба-

риера. Освен това те модифицират жлъчните киселини, което подобрява усвояването на липиди и мастноразтворими витамини [1]. Известно е, че някои бактериални щамове могат да синтезират витамини от група В (кобаламин, фолат, биотин, пантотенова киселина, никотинова киселина, пиридоксин, рибофлавин, тиамин), както и витамин К2 [2]. Установено е, че чревната микробиота повлиява калорийния внос [3]. Освен метаболитни функции тя участва и в регулирането на периферните серотонинови нива [4], имунната хомеостаза [5], предпазването на организма от развитие на чревни опортюнистични патогени [6].

В последните години употребата на пробиотици се е увеличила значително. Въпреки това все още няма единни насоки по отношение на подходящото микробно число и правилното подбиране на разнообразните пробиотични щамове. Напоследък темата за чревния микробиом става все по-актуална. Установява се значителна връзка между чревния микробиом и имунната система, по конкретно за възникването на алергични заболявания [7], затлъстяването [8], диабета [9], както и психиатричните заболявания [10]. Поради това опазването му се превръща в приоритет на съвременната медицина. Антибиотиците се явяват основен фактор за унищожаването на чревния микробиом [11]. Антибиотик-асоциираната диария е пряк израз на това. Така попълването на бактериалните загуби чрез подбиране на специфичен пробиотик, съпровождащ антибиотичното лечение, се превръща в основна задача на добрата лекарска практика.

Антибиотик-асоциирана диария (ААД)

Една от най-честите нежелани лекарствени реакции (НЛР) на антибиотичното лечение е антибиотик-асоциираната диария. Според СЗО диарията представлява повече от 3 кашави до течноводнисти изхождания дневно. Между 5% и 39% от пациентите развиват този симптом в периода от деня на приема на антибиотик до 2 мес. след това [12]. По тежест в повечето случаи диарията е самоограничаваща се, но рискът от развитие на тежка *Clostridium difficile* инфекция не може да бъде пренебрегнат. В най-голяма степен с ААД се асоциират аминопеницилините, цефалоспорините и клиндамицин [13]. Установено е, че съществуват различни механизми и фактори, чрез които антибиотиците водят до развитието на диария:

- **Променят разнообразието на чревната микробиота:** Унищожаването не е само на таргетирани патогени – страдат и симбиотични щамове. Според проучване след 5-дневен прием на антибиотик умират до 53,8% от бактериите в чревната микробиота [11]. Това предразполага към развитие на опортюнистични инфекции [14-16].

- **Възраст:** Оказва се, че най-пострадали са пациенти в ранна детска възраст. Поради ненапълно сформирания чревна микробиота антибиотичният прием оказва по-продължителна ААД, включително и увеличаване на *Proteobacteria* и намаляване на разнообразието на *Actinobacteria* [17].

- **Спектър на действие:** Два фактора водят до по-висока честота на ААД – широкият спектър и действието срещу анаероби. Такъв е случаят с Clindamycin [18-19].

- **Метаболитни нарушения:** Някои въглехидрати посредством чревната микробиота се преобразуват в късоверижни мастни киселини. Унищожаването на щамове, осъществяващи тази функция, води до увеличено количество въглехидрати, които от своя страна са осмотично активни и опосредстват развитието на осмотична диария [19].

- **Загуба на колонизационна резистентност:** Колонизационната резистентност представлява способността на бактериите да предпазват червото от прекомерно поселване на патогенни колонии. Осъществява се посредством регулацията на метаболизма на жлъчни киселини, въглехидрати и аминокиселини. Оказва се, че вторичните жлъчни киселини, които се произвеждат от чревната микробиота, инхибират колонизацията на *Clostridium difficile*. Съответно загубата на микроорганизмите, произвеждащи вторични жлъчни киселини, увеличава риска от развитие на *C. difficile* инфекция [19].

ПРОБИОТИЦИТЕ КАТО ПРЕВЕНЦИЯ НА ААД И C. DIFFICILE ИНФЕКЦИЯ

В последните години употребата на пробиотици с цел превенция на развитието и лечение на ААД зачестява [20]. Пробиотиците се дефинират като „живи микроорганизми, които при прием в достатъчни количества оказват благоприятни здравни последици на приемащия ги“ [21]. Пред-

лагат се няколко потенциални механизма, обясняващи благоприятния им ефект (фиг. 1):

- **Засилват имунния отговор:** По ненапълно изяснени механизми се установява засилване на хуморалния отговор чрез увеличение на IgM-, IgG- и IgA-секретиращи клетки. Пробиотиците също така стимулират неспецифичния имуен отговор – активират макрофагите [22].

- **Подобряват:** Пробиотиците водят до увеличаване синтеза на протеини (ZO-1 и оклудин), които запазват целостта на междуклетъчните връзки [23].

- **Синтез на антимикробни вещества:** Чрез синтеза на водороден пероксид, бактериоцини и органични киселини те нарушават развитието на Gr+ и Gr- бактерии. По този начин се намалява количеството на патогенните бактерии, нарушава се метаболизмът им и съответно производството им на токсини [24-25].

- **Увеличават абсорбцията на вода:** Някои пробиотични щамове увеличават експресията на аквапорини в клетките на дебелото черво. По този начин се възстановява нормалното количество на каналните протеини, загубени по време на инфекция, и се намалява диарийният синдром [26].

- **Намаляват опортюнистичните патогени:** Синтезът на бактериоцини, конкуренцията за нутриенти и блокирането на местата за адхезия по епитела на червото посредством коагрегация са предпоставки за неуспешна инфекция и инвазия от патогени [27].

C. difficile е водеща причина, както за диария при хоспитализирани болни, така и за диария придобита в обществото [28]. Развитието на *C. difficile* е по-често при хора, приемащи широкоспектрни антибиотици. При по-възрастните честотата за развитие на инфекцията е по-висока. Прилагането на пробиотик към терапията с антибиотик значително намалява риска от развитие на *C. difficile* инфекция при хоспитализирани болни [28-34]. В последните години зачестяват случаите на *C. difficile* инфекция в отделенията по интензивно лечение, което сигнификатно увеличава риска от заболяемост и смъртност от псевдомембранозен колит на пациентите в критично общо състояние [35]. Превенцията, диагностиката и своевременното разпознаване на липса на ефект от лечение в отделенията по интензивно лечение, представляват значим клиничен проблем [36].

РАНДОМИЗИРАНИ КОНТРОЛИРАНИ ПРОУЧВАНИЯ

Цитираните обзори и проучвания, свързани с ползите и вредите от приема на пробиотици по време на антибиотично лечение, посочват важни данни по отношение на подходящите щамове и микробно число в състава на пробиотик, ефективен при ААД.

Метаанализ на Blaabjerg et al., публикуван през 2017 г., и включвал 17 проучвания с общо 3631 участници (амбулаторни пациенти), прие-



Фиг. 1. Хипотетични механизми на ефектите на пробиотиците върху гастроинтестиналния тракт

мали антибиотици перорално, е извел ползите от конкретни пробиотични щамове [37]. Всички проучвания в обзора са включвали мъже и жени. Някои са включвали деца. Приемът на пробиотици в проучването е варирал от 7 дена до 8 седмици. Пробиотиците са били приемани по време на и след антибиотично лечение. Целта на обзора е била да се определят ползите и рисковете от употребата на пробиотици по време на антибиотично лечение за превенция на ААД при амбулаторни пациенти. Тествани са щамове от родовете *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Leuconostoc cremoris*, *Clostridium* и *Streptococcus*. В 8 от проучванията е използвана комбинация от щамове. Ерадикация на *H. pylori*, инфекции на горни и долни дихателни пътища, среден отит и инфекции на гърлото са били причина за назначаването на антибиотици при отделните пациенти. Използваните антибиотици в комбинация или самостоятелно са били: Clarithromycin, Amoxycillin, Levofloxacin, β -лактами и други – неуточнени.

Всичките 17 проучвания, включени в обзора, са отчетли частотата на диария при прием на антибиотик с пробиотик и при контроли. Установено е, че в групите, приемащи пробиотик към терапия с антибиотик, честотата на диария е 8%, в сравнение със 17,7% в контролната група. Резултатите са определени като статистически значими [RR 0.49, 95% CI 0.36 до 0.66].

Установено е, че приложен самостоятелно, *Lactobacillus rhamnosus* GG демонстрира в най-голяма степен статистически значимо намаляване на риска от развитието на диария (RR 0.29; 95% CI 0.15 до 0.57; 307 участници), последван от *Saccharomyces boulardii* (RR 0.41; 95% CI 0.30 до 0.57; 1.139 участници). Като други ефективни пробиотични щамове са били посочени *Lactobacillus acidophilus* [38-39], *Lactobacillus reuteri* [40], *Bacillus subtilis* и *Streptococcus faecium* [41].

Отчетено е, че приемът на пробиотик намалява периода на диарийния синдром. В 3 от общо 4 проучвания, изследващи периода, е установена, статистическа значимост. Усреднено, периодът на диария при прием на пробиотици е продължавал 2.93 дни, спрямо 4.65 в контролната група.

Като най-честа НЛР при пробиотичен прием е определена метален вкус в устата (16,7%) спрямо (7,3%) в контролната група. Като други НЛР са посочени: гадене, епигастрален дискомфорт, загуба

на апетит, грипоподобни симптоми, обриви, като никоя от тях е статистически значима. Някои от тези НЛР са били наблюдавани в по-висока степен в плацебо-групите [42].

Установено, че дозозависимият ефект е статистически значим. Десет проучвания са проследили значението на дозата. Получен е коефициент RR 0.18 (95% CI 0.08 до 0.42) при пациенти, приемащи пробиотици в дозировка над 5×10^9 CFU дневно, спрямо RR 0.61 (95% CI 0.42 до 0.90) при пациенти, приемащи пробиотици в дозировка под 5×10^9 CFU дневно. Резултатите категорично наложиха извода, че приемът на по-висока доза пробиотик е значително по-ефективен.

Резултатът от този метаанализ е демонстрирал, че използването на пробиотици по време на антибиотично лечение намалява риска от развитие на ААД с 51% (RR 0.49; 95% CI 0.36 до 0.67), GRADE: moderate. Като недостатъци са посочени оскъдността на данни по отношение на щамовото разнообразие и липсата на съпоставка на пробиотиците един спрямо друг.

Друг метаанализ на Goodman et al., публикуван през 2021 г., включва 42 проучвания с общо 11 305 участници [43]. Демонстрирано е, че използването на пробиотици по време на антибиотично лечение намалява риска от развитие на ААД с 37% (RR 0.63; 95% CI 0.54 до 0.73), GRADE: moderate.

В 4 от проучванията е сравняван ефектът от приема на висока спрямо ниска доза на един и същ пробиотик. Пробиотикът е бил приеман средно около 14 дена, по време на и след антибиотично лечение. Било е установено, че приемът на по-висока доза води до статистически значима редукция на ААД (RR 0.54 (95% CI 0.38 до 0.76) [44-47].

33 от проучванията са били плацебо-контролирани. Било е установено, че честотата на ААД е намаляла с 31%, ако се съпоставят пробиотици с плацебо, спрямо 65%, ако се съпоставят пробиотици с контролна група без плацебо.

Lactobacillus spp., *Bifidobacterium spp.*, *S. boulardii* са посочени като най-ефективни [48].

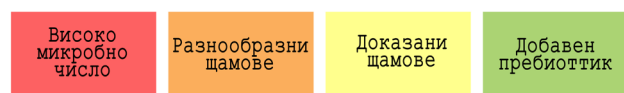
Демонстрирано е, че използването на пробиотици по време на антибиотично лечение намалява риска от развитие на ААД с 37% (RR 0.63; 95% CI 0.54 до 0.73), GRADE: moderate. Като недостатъци са посочени неизвестността на използваните антибиотици и включването в обзора на проучвания, публикувани само в Англия.

В обзор, публикуван през 2011 г, включващ 16 проучвания, е посочено, че използването на повече от един щам в пробиотичен препарат е по-ефективно в лечението на различни нозологии и симптоми, включително и ААД. В 12 от проучванията създението е било потвърдено. В останалите 4 подобрение в симптоматиката не е настъпило. Предполагало се е, че неправилно подбрани щамове могат да се инхибират, продуцирайки антагонистични агенти, поселвайки едни и същи чревнוליговични региони или конкурирайки се за еднакви нутриенти [49].

ПОДХОДЯЩ ПРОБИОТИК ЗА ПРЕВЕНЦИЯ И ЛЕЧЕНИЕ НА ААД

От данните, изложени до момента, за подходящ пробиотик за антибиотично лечение (фиг. 2) може да се определи такъв, който отговаря на следните критерии:

- има над 5×10^9 CFU живи бактерии, достигащи червата в дневна доза;
- съдържа няколко, внимателно подбрани, неконкурентни щамове;
- съдържа щамове с висока ефективност при ААД – *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium spp.*, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus reuteri*, *Bacillus subtilis*;
- съдържа пребиотик с цел намаляване на конкуренцията за нутриенти.



Фиг. 2. Препоръки за подходящ пробиотик, съпровождащ антибиотичното лечение

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представените данни от систематичните обзори и публикации се посочва, че рискът от възникване на ААД статистически значимо намалява с 51% [29 / 37] и 37% [35 / 43] при прием на пробиотик по време на и след антибиотично лечение. Усреднено приемът на пробиотик е продължавал около 14 дена. Не се установяват сериозни НЛР.

Освен тези данни бяха предложени и научно-босновани критерии за избор на подходящ пробиотик за превенция на ААД. Въпреки убедителните статистически данни липсват достатъчно подробни проучвания с конкретни пробиотични комбинации,

както и съпоставка на различни щамове един спрямо друг. Множество глобални проучвания са започнати след откритието на разнообразни корелации между чревния микробиом и нозологиите от различни специалности. Благодарение на това вероятно в бъдеще детайлно ще бъдат разяснени неясните към момента “загадки” на чревния микробиом.

Библиография

1. Hill MJ. Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. Eur J Cancer Prev. 1997;6:S43-S45. doi: 10.1097/00008469-199703001-00009.
2. Rowland I, Gibson G, Heinken A, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components.
3. Sbierski-Kind J, Grenkowitz S, Schlickeiser S, et al. Effects of caloric restriction on the gut microbiome are linked with immune senescence.
4. Stasi C, Sadalla S, Milani S. The Relationship Between the Serotonin Metabolism, Gut-Microbiota and the Gut-Brain Axis.
5. Wu H, Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity.
6. Khan I, Bai Y, Zha L et al. Mechanism of the Gut Microbiota Colonization Resistance and Enteric Pathogen Infection.
7. Lauren H, et al. Antibiotic Exposure in the First Two Years of Life and Development of Asthma and Other Allergic Diseases by 7.5 Yr: A Dose-Dependent Relationship. Pediatric Allergy and Immunology 24.8 (2013):762-771.
8. Aoun A, Darwish F, Hamod N. The Influence of the Gut Microbiome on Obesity in Adults and the Role of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics for Weight Loss. Prev Nutr Food Sci.
9. Li W, Stirling K, Yang J, et al. Gut microbiota and diabetes: From correlation to causality and mechanism. World J Diabetes.
10. Muacevic A, et al. Gut microbiome and Depression: How Microbes Affect the Way We Think Monitoring. Cureus.
11. Cochetiere D, Durand MF, Lepage T, et al. Resilience of the dominant human fecal microbiota upon short-course antibiotic challenge. J Clin Microbiol. 2005; 43(11):5588-5592.
12. McFarland LV. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. Dig. Dis. (Basel Switz.) 1998;16:292-307. doi: 10.1159/000016879.
13. Wistrom J, Norrby SR et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: A prospective study. J Antimicrob Chemother. 2001;47:43-50. doi: 10.1093/jac/47.1.43.
14. Milner E, Stevens B et al. Utilizing Probiotics for the Prevention and Treatment of Gastrointestinal Diseases. Front Microbiol. 2021, 12, 689958.
15. Ianiro G, Tilg H, Gasbarrini A. Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: Between good and evil. Gut 2016, 65, 1906-1915.
16. Mekonnen SA, Merenstein D, Fraser CM, et al. Molecular mechanisms of probiotic prevention of antibiotic-associated diarrhea. Curr Opin Biotechnol. 2020, 61, 226-234.
17. Ianiro G, Tilg H, Gasbarrini A. Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: Between good and evil. Gut 2016, 65, 1906-1915.

18. McFarland LV, Surawicz CM, Stamm WE. Risk factors for *Clostridium difficile* carriage and *C. difficile*-associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients. *J Infect Dis*. 1990;162, 678-684.
19. Silverman MA, Konnikova L, Gerber JS. Impact of Antibiotics on Necrotizing Enterocolitis and Antibiotic-Associated Diarrhea. *Gastroenterol. Clin N Am*. 2017;46, 61-76.
20. Mills JP, Rao K, Young VB. Probiotics for prevention of *Clostridium difficile* infection. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34, 3.10.
21. Food and Agriculture Organization of the United Nation/ World Health Organization. Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. FAO/WHO; London, ON, Canada: 2002.
22. Isolauri E, Sutas Y, Kankaanpää P, et al. Probiotics: Effects on immunity. *Am J Clin Nutr*. 2001, 73, 444-450.
23. La Fata G, Weber P, Mohajeri MH. Probiotics and the Gut Immune System: Indirect Regulation. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2018;10, 11-21.
24. Atassi F, Servin AL. Individual and co-operative roles of lactic acid and hydrogen peroxide in the killing activity of enteric strain *Lactobacillus johnsonii* NCC933 and vaginal strain *Lactobacillus gasseri* KS120.1 against enteric, uropathogenic and vaginosis-associated pathogens. *FEMS Microbiol Lett*. 2010;304, 29-38.
25. Zavisic G, Petricevic S, Radulovic Z, et al. Probiotic features of two oral *Lactobacillus* isolates. *Braz J Microbiol. [Publ. Braz. Soc. Microbiol.]* 2012, 43, 418-428.
26. Zhang W, Zhu B, Xu J, et al. *Bacteroides fragilis* Protects Against Antibiotic-Associated Diarrhea in Rats by Modulating Intestinal Defenses. *Front Immunol*. 2018, 9, 1040.
27. Rolfe RD. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. *J Nutr*. 2000, 130, 396-402.
28. Barbut F, Petit JC. Epidemiology of *Clostridium difficile*-associated infections. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2001, 7, 405-410.
29. Brown E, Talbot GH, Axelrod P, et al. Risk factors for *Clostridium difficile* toxin-associated diarrhea. *Infect. Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am*. 1990;11,283-290.
30. Pakyz AL, Jawahar R, Wang Q, et al. Medication risk factors associated with healthcare-associated *Clostridium difficile* infection: A multilevel model case-control study among 64 US academic medical centres. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69,1127-1131.
31. Brown KA, Khanafer N, Daneman N, et al. Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013, 57, 2326-2332.
32. Mayfield JL, Leet T, Miller J, et al. Environmental control to reduce transmission of *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc. Am*. 2000;31,995-1000.
33. Carroll KC, Bartlett JG. Biology of *Clostridium difficile*: Implications for epidemiology and diagnosis. *Annu Rev Microbiol*. 2011; 65, 501-521.
34. Kalakuntla AS, Nalakonda G et al. Probiotics and *Clostridium Difficile*: A Review of Dysbiosis and the Rehabilitation of Gut Microbiota.
35. David J, Riddle MD, Erik R, et al. *Clostridium difficile* Infection in the Intensive Care Unit.
36. Prechter F, Katzer K, Bauer M, et al. Sleeping with the enemy: *Clostridium difficile* infection in the intensive care unit; *Critical*, 2017;21,260.
37. Blaabjerg S, Artzi MD, Aabenhus R. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Outpatients – A Systematic Review and Meta-Analysis.
38. De Vrese M, Kristen H, Rautenberg P, et al. Probiotic lactobacilli and bifidobacteria in a fermented milk product with added fruit preparation reduce antibiotic associated diarrhea and *Helicobacter pylori* activity. *J Dairy Res*. 2011;78,396-403.
39. Tankanow RM, Ross MB, Ertel IJ, et al. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of Lactinex in the prophylaxis of amoxicillin-induced diarrhea. *DICP Ann Pharmacother*. 1990;24, 382-384.
40. Ojetti V, Bruno G, Ainora ME, et al. Impact of *Lactobacillus reuteri* Supplementation on Anti-*Helicobacter pylori* Levofloxacin-Based Second-Line Therapy. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012, 740381.
41. Park SK, Park DI, et al. The effect of probiotics on *Helicobacter pylori* eradication; *Hepato-Gastroenterology* 2007;54, 2032-2036.
42. Fox MJ, Ahuja KD, Robertson IK et al. Can probiotic yogurt prevent diarrhea in children on antibiotics? A double-blind, randomized, placebo-controlled study; *BMJ Open*. 2015;5,006474. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006474.
43. Goodman C, Keating G, Georgousopoulou E, Levett K. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review and meta-analysis.
44. Gao XW, Mubasher M, Fang CY, et al. Dose-Response efficacy of a proprietary probiotic formula of *Lactobacillus acidophilus* CL1285 and *Lactobacillus casei* LBC80R for antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* -associated diarrhea prophylaxis in adult patients; *Am J Gastroenterol* 2010.
45. Imase K, Takahashi M, Tanaka A, et al. Efficacy of *Clostridium butyricum* preparation concomitantly with *Helicobacter pylori* eradication therapy in relation to changes in the intestinal microbiota; *Microbiol Immunol* 2008.
46. Ouwehand AC, DongLian C, Weijian X, et al. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: a randomized dose response study. *Vaccine* 2AD.
47. Wu J, Gan T, Zhang Y, et al. The prophylactic effects of BIFICO on the antibiotic-induced gut dysbiosis and gut microbiota. *Gut Pathog*.
48. Jafarnejad S, Shab-Bidar S, Speakman JR et al. Probiotics reduce the risk of antibiotic-associated diarrhea in adults (18-64 years) but not the elderly (> 65 years): a meta-analysis; *Nutr Clin Pract* 2016.
49. Chapman CMC, Gibson GR, Rowland I. Health benefits of probiotics: are mixtures more effective than single strains?

✉ Адрес за кореспонденция
Доц. д-р Камен Данов
e-mail: danov@doctor.bg

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ И ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР НА ТАРДИВНА ДИСТОНИЯ С ЛЕКАРСТВЕНО ИНДУЦИРАН ПАРКИНСОНИЗЪМ, ДЪЛЖАЩ СЕ НА ПРОДЪЛЖИТЕЛНА УПОТРЕБА НА АНТИПСИХОТИЦИ И АНТИДЕПРЕСАНТИ

Я. Грънчарова, В. Василев, Дж. Самуел, Кр. Димитрова, М. Димитрова

Клиника по нервни болести, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ – София

A CLINICAL CASE STUDY AND REVIEW OF TARDIVE DYSTONIA WITH DRUG-INDUCED PARKINSONISM DUE TO LONG-TERM USE OF ANTIPSYCHOTICS AND ANTIDEPRESSANTS

Y. Grancharova, V. Vasilev, J. Samuel, K. Dimitrova, M. Dimitrova

Clinic of Neurology, UMHATEM „N. I. Pirogov“ – Sofia

Резюме

Въведение: Дистонии са рядка група разстройства, които се проявяват с неволни, продължителни или периодични мускулни контракции, причиняващи необичайни пози или повтарящи се движения. Лекарствено индуцираните дистонии са един от най-често срещаните видове дистония с натрапчиви, изразени екстрапирамидни симптоми. Много терапевтични и незаконни лекарства могат да причинят двигателни нарушения, като най-често срещаните са антипсихотиците, невролептиците, антиепилептиците, допаминовите агонисти, MAO инхибиторите, амфетамините, кокаинът, литият, бета-адренергичните лекарства, пероралните контрацептиви, циметидин и антихистамини. Лекарствено индуцираният паркинсонизъм се развива в резултат от продължителна употреба на лекарства, които водят до изчерпване на допаминовите резерви или блокират допаминовите рецептори. **Клиничен случай:** 71-годишна жена, дългосрочно лекувана за персистиращо депресивно разстройство с невролептици и антидепресанти, развива неврологични симптоми на орофациална дистония и прогресиращ паркинсонизъм. Пациентката е подложена на лабораторни, образни, клинични, неврологични и невропсихологични изследвания. **Резултати:** Направена е оценка на периода между появата на симптомите и свързаната с тях употреба на медикаментите. Не е наблюдавано значително подобрение след спиране на употребата на лекарствата.

Ключови думи: дистония, лекарствено индуцирана дистония, синдром на Meige, невролептици, тардивна дистония

Abstract

Objectives: Dystonias are a rare group of disorders that present with involuntary prolonged or periodic muscle contractions that cause unusual postures or repetitive movements. Drug-induced dystonias are one of the most common types of dystonia with intrusive and enhanced extrapyramidal side effects. Many therapeutic and illicit drugs can cause movement disorders, of which the most commonly implicated drugs are antipsychotics, neuroleptics, antiepileptics, dopamine agonists, MAO inhibitors, amphetamine, cocaine, lithium, beta-adrenergic drugs, oral contraceptives, cimetidine, and antihistamines. Drug-induced Parkinsonism (DIP) develops as a result of long-term usage of drugs that lead to a depletion of dopamine reserves or block dopamine receptors. **Clinical case description:** A 71-year-old female undergoing long-term treatment with neuroleptics and antidepressants for persistent depressive disorder presented

with neurological symptoms of orofacial dystonia and progressive parkinsonism. The patient underwent laboratory, imaging, clinical, neurological, and neuropsychological examinations. **Results:** An assessment regarding the period between symptom onset and related drug use was made. There was no significant improvement observed on drug cessation.

Key words: dystonia, drug-induced dystonia, Meige's syndrome, neuroleptics, tardive dystonia

ВЪВЕДЕНИЕ

Дистонията се определя като двигателно разстройство, характеризиращо се с продължителни или периодични мускулни контракции, причиняващи аномални, често повтарящи се движения, пози или и двете [1]. Дистонииите могат да се разглеждат като вид дисконекция, което причинява фини микроструктурни промени, водещи до дисфункция в една или повече области на мозъка или до аномална комуникация между тези региони. Асоциативните и сензомоторните базални ганглии и свързаните с тях таламокортикални структури играят ключова роля в патофизиологията на дистонията. Проучванията показват също, че различни кортикални области, като париеталната и цингуларната кора, мозъчният ствол и малкият мозък, също играят роля в развитието на дистония [2, 3]. Има два различни начина за класифи-

циране на дистонииите, базирани на клиничните характеристики и етиологията (табл. 1, 2).

Синдромът „Дистония плюс“ (DIP) представлява хетерогенна група заболявания, при които дистонията се съпровожда от други неврологични симптоми. Дистонииите и сложните невродегенеративни заболявания с дистония като част от клиничната картина са изключени от тази категория. Тази група включва главно допа-зависима дистония (DRD /DYT5), миоклонус дистония (M-D /DYT11) и бързо развиваща се дистония-паркинсонизъм (RDP/DYT12) [1, 4].

Няколко проучвания показват по-висок процент на лекарствено индуцирана остра или хронична дистония след употреба на антипсихотици, невролептици и антиепилептици. В проучване от 2008 г., проведено от S. Sundram et al., са включени 40 пациенти, лекувани за шизофрения, като

Таблица 1. Класификация на дистонииите, основаваща се на клиничните прояви [1]

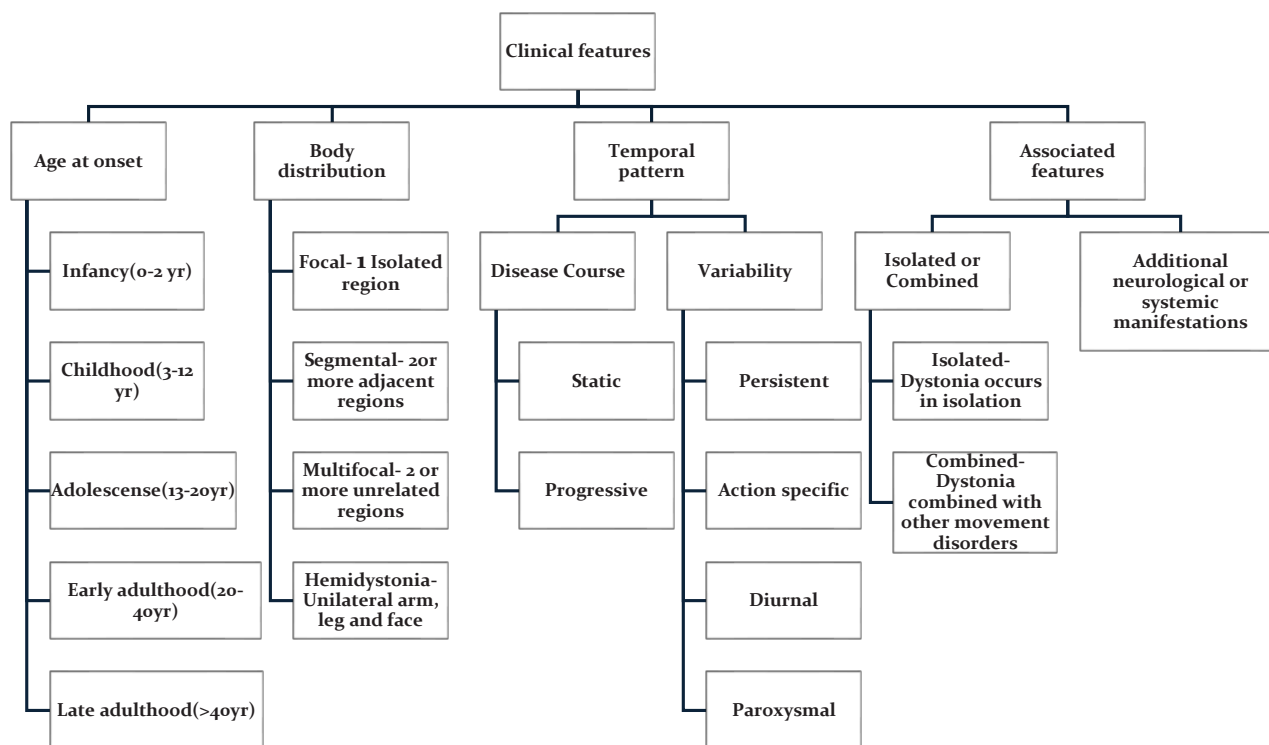
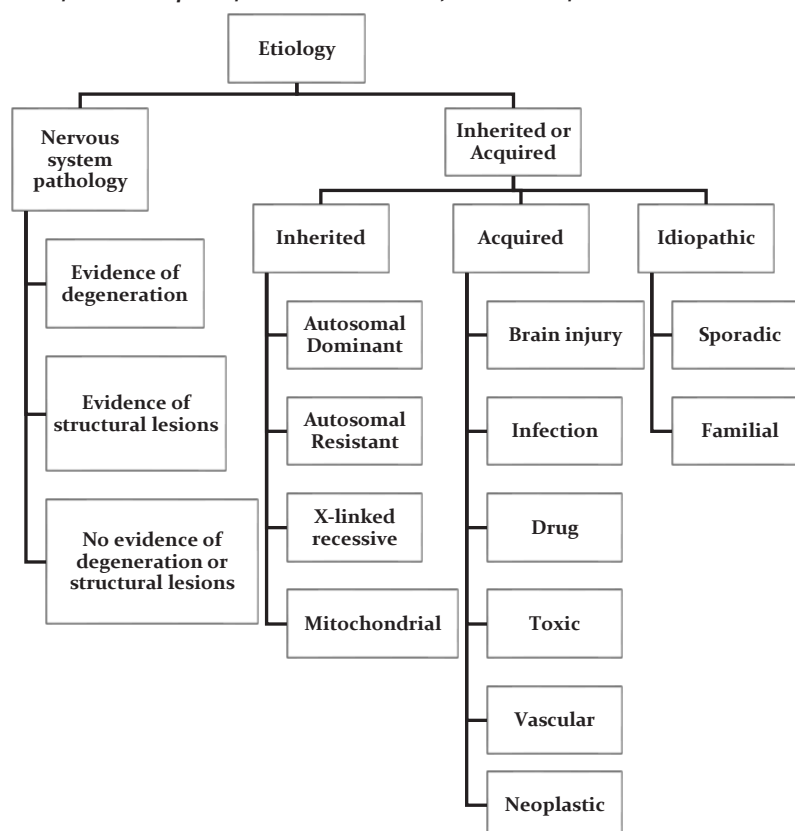


Таблица 2. Класификация на дистонииите, основаваща се на етиологията [1]



60% от тях са проявили акатизия, 65% – тардивна дискинезия, и 85% от пациентите са проявили паркинсонизъм, индуциран от антипсихотичните средства [5]. Точният патофизиологичен механизъм на тардивната дистония е неизвестен [6]. Общоприето е, че допаминергичният антагонизъм води до прекомерна компенсаторна активност, тъй като лекарството се метаболизира и разрежда. Някои автори предполагат, че дистонията е просто резултат от прекомерна допаминова блокада [7]. И при двата механизма се включва нигростриаталният път и абнормната допаминергична активност, водещи до екстрапирамидни симптоми.

Лекарствата, които причиняват блокада на допаминовите рецептори, са предимно невролептици [7]. Антипсихотиците взаимодействат главно с D2 рецепторите, което води до свръхактивация на освободените D1 рецептори [8]. В повечето случаи с DIP, симптомите са обратими до 6 месеца след преустановяване приема на лекарството, но 20% от пациентите имат остатъчен дефицит въпреки прекратяването приема на медикамента. Тази гру-

па пациенти може да има субклинична форма на болестта на Паркинсон (БП), която е била разкрита от невролептичното излагане, което допълнително усложнява диагностичния процес.

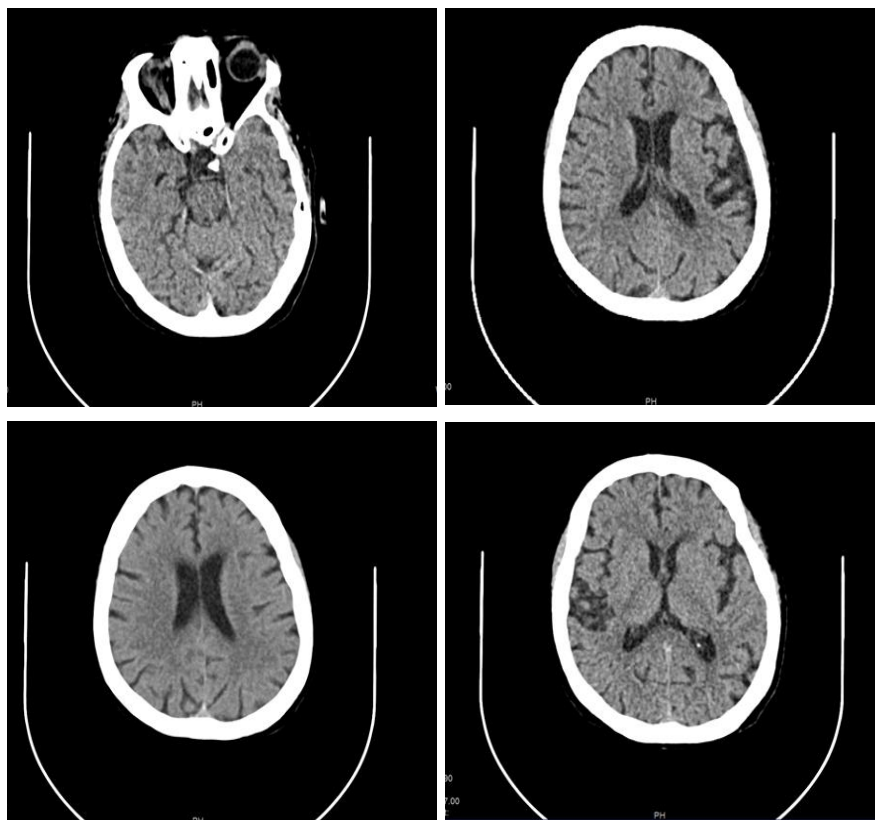
КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Касае се за 71-годишна жена, оплакваща се от прогресивни неволеви спазми на двата клепача. Оплаквания започнали преди около 2-3 години, като през последната година пациентката съобщава за новопоявили се оплаквания от неволно стискане на зъбите, мляскане и набръчкване на устни, както и нестабилна походка с чести падания. По повод на персистиращо депресивно разстройство пациентката е приемала (над 20 години) терапия с melitrascen 10 mg в комбинация с flupentixol 0,5 mg два пъти дневно. След консултация с психиатър е започнала лечение със sertraline, clonazepam и mirtazapine и тъй като не са наблюдавани значими промени, е насочена за неврологична оценка. Пациентката има анамнеза за артериална хипертония, дислипидемия и за-

харен диабет тип 2. Тя отрича употребата на тютюн, алкохол и други незаконни вещества, както и фамилна обремененост за дистония или болест на Паркинсон. При неврологичния преглед се установяват двустранни блефароспазъм, оромандибуларна дистония, мускулна ригидност, постурална нестабилност, брадикинезия, брадилалия и хипомимия. Компютърнотомографското изобразяване (КТ) на мозъка показва свързана с възрастта кортикална атрофия, без значителни промени в мозъчния паренхим (фиг. 1). При невропсихологичната оценка не се наблюдава значителен дефицит. Кратка скала за оценка на когнитивни функции (Mini-Mental State Examination – MMSE) не показва когнитивни нарушения.

Пациентката е прегледана от психиатър, който е потвърдил първоначалната ѝ диагноза за персистиращо депресивно разстройство. Лечението със *sertraline* е прекратено. Поради наличието на екстрапирамидни симптоми, наред с двустранни блефароспазми, оромандибуларни дистонии и анамнеза за дългосрочно лечение с антипсихотици и антидепресанти, е обсъдена първоначална диагноза тардивна дистония – краниофациална

дистония (синдром на Майге). В колаборация с психиатър е назначена нова терапия с бензодиазепини и мускулни релаксанти. Въпреки преустановения прием на лекарството и новия план за лечение не се наблюдава значимо подобрене в състоянието на пациентката. В диференциалнодиагностичния план са обсъдени Паркинсон плюс синдром, както и двигателни нарушения, предизвикани от лекарства, включително тардивна дистония и паркинсонизъм, предизвикан от лекарства. Проведен е стандартен перорален тест с леводопа, базиран на клиничните диагностични критерии на Унифицираната скала за оценка на болестта на Паркинсон (MDS-UPDRS). Изходното наблюдение показва затруднения при потупване, ходене и повдигане от седнало положение. Тестът даде положителен резултат – 20% подобрене в ходенето и потупването. Проведен е DaTScan, който разкри двустранно намаляване на усвояването на радиоизотопа, в резултат на загуба на пресинаптичен допаминов транспортер в базалните ганглии (фиг. 2). Започната е комбинирана терапия с леводопа и бензеразид – с добър клиничен отговор.



Фиг. 1. Компютърнотомографското изобразяване на мозъка, показващо свързана с възрастта корова атрофия



Фиг. 2. DaTScan показва двустранно намалено усояване на радиоизотопа поради загуба на пресинаптични допаминови транспортери

ОБСЪЖДАНЕ

През 1957 г. Шьонекер представя първия доклад за „тардивна дискинезия“, описващ букооралните движения на пациент на хронична невролептична терапия. Той разграничава този единичен симптом от остро настъпила екстрапирамидна симптоматика [9]. През 1982 г. феноменът, известен като „тардивна дистония“, е официално признат [10]. Съществуват някои противоречия относно вероятността за развитие на тардивна дистония, като проучванията показват, че тя може да обхване между <1 и 2% от пациентите, приемащи антипсихотици.

Симптомите на тардивна дистония обикновено се появяват месеци или години след започване приема на антипсихотични лекарства [11, 13]. Според Диагностичния и статистически наръчник за психични разстройства, четвърто издание, преработен текст, тардивна дистония възниква след излагане на невролептици в продължение на поне 3 месеца (1 месец, ако възрастта е ≥ 60 години). Проучванията показват, че интервалът за дебют на тардивна дистония спрямо първия прием на невролептик е между четири дни и двадесет и три години, със средна стойност около шест години.

Прогресията на дистонията е постепенна, в продължение на месеци до години, с последващо въвличане на други части на тялото. По-бърза прогресия след първоначалната поява на симптомите е наблюдавана при по-млади пациенти.

Тардивните синдроми водят до понижаване качеството на живот и са потенциално инвалидизиращи. През 1998 г. V. Kiriakakis et al. оценяват 107 пациенти, лекувани за тардивна дистония. 14% от тях са били в ремисия, 39% показват кли-

нично подобрене, докато 50% от пациентите съобщават за липса на подобрене или влошаване на симптомите. В тази кохорта пациентите, прекратили лечението с невролептици, са постигнали ремисия на симптомите в рамките на 2,4 години след спиране на всички невролептични средства [14]. Дистонията е била необратима при пациентите, изложени на невролептици повече от 10 години.

Както трицикличните антидепресанти, така и селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) могат да предизвикат или да изострят тардивната дистония. GABA е инхибиторен невротрансмитер в мозъка и гръбначния мозък и е жизненоважна част от базалните ганглийни мрежи. Ролята на GABA в патофизиологията на дистонията остава неясна. Предполага се, че първичната дистония може да е резултат от аномално свързване на GABA A рецепторите в моторната кора, което води до сензомоторна дезинхибиция [16]. Бензодиазепините също са лекарства, които засягат главно GABA-ергичната система. Те увеличават честотата на отваряне на хлоридния канал при свързване с GABA A рецепторите. Инхибиторните сигнали се засилват от този механизъм, което води до дистония.

Лекарствата, които засягат предимно допаминергичната система, могат да бъдат разделени на 1) леводопа и 2) лекарства, намаляващи допамин. Във втората група се включват пресинаптични допаминови блокери (като тетрабеназин [TBZ]) и постсинаптични допаминови блокиращи агенти (DRBA като клозапин). Механизмът на действие на леводопа при допа-реагираща дистония (DRD) остава слабо проучен. TBZ инхибира ензима везикуларен моноаминов транспортер 2 (VMAT2), като по този начин намалява транспорта на допамин в пресинаптичните везикули. Резерпинът също инхибира VMAT2, но има и периферни ефекти. Метирозин (известен също като α -метил-пара-тирозин, или Demser®) инхибира тирозин хидроксилазата, пресинаптичен ензим, необходим за синтеза на допамин.

DRBA действат чрез блокиране на допаминовите рецептори в постсинаптичните места. Типичните невролептици като fluoxetine са насочени предимно към D2 рецепторите. Атипичните невролептици (напр. clozapine и quetiapine) имат по-малък риск от причиняване на остра дистонична реакция или тардивни синдроми [18].

DRD може да възникне като фокална или сегментна форма, обхващаща крайниците, при деца може да се наблюдава и генерализирана дистония [19, 21]. Пациентите с DRD обикновено имат добър и траен отговор към levodopa [22, 23]. Обикновено levodopa се оставя в дългосрочен план в относително ниски и стабилни дози. Феноменът на изчерпване и дискинезиите, предизвикани от леводопа, са много по-рядко срещани при лечението на допа-чувствителна дистония, отколкото при болестта на Паркинсон, но са докладвани такива случаи. Все пак дискинезията, предизвикана от Levodopa, се среща при по-високи концентрации на медикамента и се подобрява при редуциране на дозата [27].

Лекарствено индуцираният паркинсонизъм е втората най-честа причина за паркинсонизъм при възрастни хора след болестта на Паркинсон. Клиничните прояви на DIP се описват като двустранен и симетричен паркинсонизъм без тремор в покой. Докато дългосрочното невролептично лечение остава най-честата етиология, DIP може да бъде причинен и от стомашно-чревни прокинетици, блокери на калциевите канали, атипични антипсихотици и антиепилептични лекарства. Клиничните диагностични критерии за DIP се определят като: 1) наличие на паркинсонизъм; 2) липса на анамнеза за паркинсонизъм преди употреба на лекарството; 3) поява на паркинсонови симптоми по време на употреба на лекарството. Образните изследвания на мозъка (MRI/CT) при пациенти с тардивна дистония и DIP обикновено са нормални, но са необходима стъпка за разработването на диференциалнодиагностичен план. Прогнозата на пациентите с DIP може да бъде класифицирана в следните типове: 1) пълно и дългосрочно възстановяване от DIP, без последващо развитие на паркинсонизъм, 2) персистиране, без прогресия на паркинсонизма, 3) пълна ремисия на паркинсонизма с по-късна повторна поява след прекратяване приема на лекарството.

При пациенти с DIP, класифицирани като тип 2, персистирането на неврологичните симптоми може да се дължи на трайно увреждане на допаминовите рецептори, предизвикано от DRBA. DaTScan образната диагностика е изключително полезна при диагностицирането на пациенти с DIP и прогнозирането на техния клиничен резултат [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антипсихотичните лекарства продължават да се използват като дългосрочна терапевтична опция при значителен брой пациенти по различни причини. Значителна част от техните странични ефекти е представена от двигателни нарушения, предизвикани от лекарства, някои от които могат да бъдат инвалидизиращи и необратими. Пациентите трябва редовно да бъдат оценявани за такива симптоми, за да се предотврати тяхното прогресиране. Проявата на екстрапирамидни странични ефекти в началото на лечението с конвенционални антипсихотици е огромен рисков фактор за прогресираща тардивна дистония DIP в бъдеще [28]. Пациентите, подложени на продължително антипсихотично или антидепресантно лечение, трябва да бъдат оценявани два пъти годишно за признаци на двигателни нарушения, предизвикани от лекарства.

Библиография

1. Albanese A, Bhatia K, Bressman S, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov-Disord* 2013; 28:863-873.
2. Neychev VK, Gross RE, Lehericy S, et al. The functional neuroanatomy of dystonia. *Neurobiol Dis* 2011; 42:185-201.
3. Zoons E, Booi J, Nederveen A, et al. Structural, functional and molecular imaging of the brain in primary focal dystonia – a review. *Neuroimage* 2011; 56:1011-1020.
4. Lehericy S, Tijssen M, Vidailhet M, et al. The anatomical basis of dystonia: current view using neuroimaging. *MovDisord* 2013; 28:944-957.
5. Sundram S, Lambert T, Pisculic D. Acculturation is associated with the prevalence of tardive dyskinesia and akathisia in the community treated patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 117: 474-478.
6. Berardelli A, Rothwell JC, Hallett M, et al. The pathophysiology of primary dystonia. *Brain*. 1998; 121(7):1195-212.
7. Caroff SN, Hurford I, Lybrand J, Campbell EC. Movement disorders induced by antipsychotic drugs: implications of the CATIE schizophrenia trial. *Neurol Clin*. 2011; 29(1):127-48, viii.
8. Garver DL, Davis DM, Dekirmenjian H, et al. Dystonic reactions following neuroleptics: Time course and proposed mechanisms. *Psychopharmacology*. 1976; 47:199-201.
9. Wolf MA, Yassa R, Llorca PM. Neuroleptic-induced movement disorders: historical perspectives. *Encephale*. 1993 Nov-Dec;19 (6):657-61.
10. Casey DE. Neuroleptic-induced acute dystonia. In: Widiger TA, Frances AJ, Pincus HA, et al., editors. *DSM-IV*

sourcebook. Vol. 1. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994. 545-559.

11. Caroff SN, Hurford I, Lybrand J, Campbell EC. Movement disorders induced by antipsychotic drugs: implications of the CATIE schizophrenia trial. *Neurol Clin.* 2011 Feb; 29 (1):127-48, viii.
12. Casey DE. Neuroleptic-induced acute dystonia. In: Lang AE, Weiner WJ, editors. *Drug-induced movement disorders.* Mount Kisco, NY: Futura; 1992, 21-40.
13. Van Harten PN, Matroos GE, Hoek HW, Kahn RS. The prevalence of tardive dystonia, tardive dyskinesia, parkinsonism, and akathisia: the Curaçao extrapyramidal syndromes study. *Schizophr Res.* 1996 May;19(2-3):195-203.
14. Kiriakakis V, Bhatia KP, Quinn NP, Marsden CD. The natural history of tardive dystonia. A long-term follow-up study of 107 cases. *Brain.* 1998 Nov; 121 (Pt 11):2053-66.
15. Termsarasab P, Thammongkolchai T, Frucht SJ. Spinal-generated movement disorders: a clinical review. *J ClinMovDisord.* 2015; 2:18.
16. Garibotto V, Romito LM, Elia AE, et al. In vivo evidence for GABA(A) receptor changes in the sensorimotor system in primary dystonia. *MovDisord.* 2011;26:852-7.
17. Herath P, Gallea C, van der Veen JW, et al. In vivo neurochemistry of primary focal hand dystonia: a magnetic resonance spectroscopic neurometabolic profiling study at 3 T. *MovDisord.* 2010;25:2800-8.
18. Termsarasab P, Thammongkolchai T, Frucht SJ. Spinal-generated movement disorders: a clinical review. *J ClinMovDisord.* 2015;2:18.
19. Hwang WJ, Calne DB, Tsui JK, de la Fuente-Fernandez R. The long-term response to levodopa in dopa-responsive dystonia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2001;8:1-5.
20. Clot F, Grabli D, Cazeneuve C, et al. French Dystonia N. Exhaustive analysis of BH4 and dopamine biosynthesis genes in patients with Dopa-responsive dystonia. *Brain.* 2009;132:1753-63.
21. Wijemanne S, Jankovic J. Dopa-responsive dystonia-clinical and genetic heterogeneity. *Nat Rev Neurol.* 2015; 11:414-24.
22. Nygaard TG, Marsden CD, Fahn S. Dopa-responsive dystonia: long-term treatment response and prognosis. *Neurology.* 1991; 41:174-81.
23. Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F, et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv Neurol.* 1976; 14:215-33.
24. Lee JY, Yang HJ, Kim JM, Jeon BS. Novel GCH-1 mutations and unusual long-lasting dyskinesias in Korean families with dopa-responsive dystonia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013; 19:1156-9.
25. Pons R, Syrengelas D, Youroukos S, et al. Levodopa-induced dyskinesias in tyrosine hydroxylase deficiency. *MovDisord.* 2013; 28:1058-63.
26. Friedman J, Roze E, Abdenur JE, et al. Sepiapterin reductase deficiency: a treatable mimic of cerebral palsy. *Ann Neurol.* 2012 Apr;71(4):520-30..
27. Wijemanne S, Jankovic J. Dopa-responsive dystonia-clinical and genetic heterogeneity. *Nat Rev Neurol.* 2015; 11:414-24.
28. Hae-Won Shin, Sun JuChungb. Drug-Induced Parkinsonism. *J Clin Neurol* 2012;8:15-21

✉ *Адрес за кореспонденция:*
Доц. д-р М. Димитрова, дм
Клиника по нервни болести
УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“
бул. „Ген. Тотлебен“ № 21
1606 София
e-mail: dr.m.i.dimitrova@gmail.com

ФУЛМИНАНТЕН БЕЛОДРОБЕН ОТОК СЛЕД ВЕНОЗНО ПРИЛОЖЕНИЕ НА КОНТРАСТНА МАТЕРИЯ ПРИ КОМПЮТЪРНОТОМОГРАФСКО ИЗСЛЕДВАНЕ НА КОРЕМ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

С. Косева, С. Хабилов, С. Милушев, К. Керим, Г. Давидова

Клиника по обща и ендоскопска хирургия, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ – София

FULMINANT PULMONARY EDEMA FOLLOWING INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF CONTRAST MEDIA IN COMPUTED TOMOGRAPHIC STUDY OF ABDOMEN – CLINICAL CASE REPORT

S. Kosseva, S. Habilov, S. Milushev, K. Kerim, G. Davidova

Department of General and Endoscopic Surgery, UMHAT “Sv. Ivan Rilski” – Sofia

Резюме

Мощен инструмент в образната диагностика е компютърната аксиална томография (КАТ), която често включва използването на контрастна материя (КМ) за повишаване на диагностичната ѝ стойност. Както всеки чужд за тялото агент контрастната материя носи риск от нежелани реакции. Едно от най-тежките и животозастрашаващи усложнения е контраст-индуцираният белодробен оток, който може да настъпи от минути до няколко дни след приложението на КМ. Шестдесет и една годишна жена, планирана за лапароскопска левостранна хемиколектомия по повод аденокарцином, се подлага на рутинна предоперативна КАТ на коремни органи. Три минути след въвеждането на КМ пациентката развива клинична картина на остра дихателна недостатъчност вследствие на белодробен оток. Незабавно са предприети реанимационни мероприятия, включващи неинвазивна апаратна вентилация, катехоламинова поддръжка, диуретична и антихистаминова терапия. В следващите дни състоянието ѝ се подобрява и планираната оперативна интервенция е извършена на дванадесетия ден след инцидента. Като най-вероятен патогенетичен механизъм на тази реакция се приема директното увреждане на ендотела с разрушаване на клетъчните мембрани и освобождаване на възпалителни медиатори, със или без активиране на комплементната система. Нетният резултат е повишен пермеабилитет на пулмокапилярната мембрана и излив на течност в белодробния паренхим. Белодробният оток, възникнал непосредствено след приложение на КМ, е рядко, но потенциално животозастрашаващо състояние. Затова ранното му разпознаване и навременното започване на терапията са от ключово значение.

Ключови думи: контрастна материя, белодробен оток, интензивно лечение, неинвазивна апаратна вентилация, компютърна томография, нежелани реакции

Abstract

A powerful tool in diagnostic imaging is computed tomography (CT), which often includes the use of contrast media (CM) to enhance its diagnostic power. However, as with any foreign substance in the body, contrast media carry a risk of adverse reactions. One of the most severe and life-threatening complications is contrast-induced pulmonary edema, which can occur within minutes to days after CM administration. A 61-year-old woman, scheduled for a laparoscopic left hemicolectomy due to adenocarcinoma, underwent a routine preoperative abdominal CT scan. Three minutes after the administration of CM, the patient exhibited clinical signs of acute respiratory failure caused by pulmonary edema. Resuscitation measures were immediately

undertaken, including noninvasive ventilation, catecholamine support, diuretic and antihistamine therapy. In the following days, the patient's condition improved, and the planned surgical intervention was performed on the twelfth day after the incident. The most probable pathogenesis of this reaction is direct endothelial damage involving destruction of cell membranes and release of inflammatory mediators, with or without activation of the complement system. The net result is increased permeability of the pulmonary capillary membrane and leakage of fluid into the pulmonary parenchyma. Pulmonary edema occurring immediately after CM administration is rare but potentially life-threatening. Therefore, early recognition and timely initiation of therapy are crucial.

Key words: contrast media, pulmonary edema, intensive care, noninvasive ventilation, computed tomography, adverse reactions

ВЪВЕДЕНИЕ

В наши дни осигуряването на цялостна, навременна и качествена медицинска услуга е тясно свързано с извършването на образни изследвания в хода на диагностично-терапевтичния процес. Мощен инструмент в областта на образната диагностика е компютърната аксиална томография (КАТ), която много често включва използването на контрастна материя (КМ) за повишаване на диагностичната ѝ сила. Както всеки чужд за тялото агент обаче и тази материя носи риск от потенциални нежелани реакции с различна честота, начало, интензитет, тежест, продължителност и последствия за пациента.

За щастие, най-чести са леките странични реакции (с честота под 3% [1]), които включват леко неразположение, чувство за затопляне на цялото тяло, метален вкус в устата, ограничени по площ кожни обриви (уртикария), сърбеж, ринорея, световъртеж, гадене и/или повръщане, изпотяване.

Умерените и тежките реакции, някои от които могат да бъдат животозастрашаващи, са с много по-ниска честота (около 0,04% [1]) и могат да се проявят със следните симптоми: продължително повръщане, диария, оток на лицето, дифузна уртикария, ларингоспазм, ангиоедем, бронхоспазм, белодробен оток, диспнея, палпитации, ритмично-проводни нарушения, хипертензия или хипотензия, прогресивно нарушение на съзнанието до кома. Според различни източници смъртността е около 1 на 100 000 случая [1-2].

Едно от най-тежките и животозастрашаващи усложнения при КАТ е контраст-индуцираният белодробен оток, който може да настъпи от минути до дни след приложението на КМ. Ранното му разпознаване и незабавното му третиране са от изключително значение за благоприятния изход при това състояние, което се характеризира с висока смъртност.

Значимостта на този проблем и нуждата от допълнително изследване на механизмите и терапевтичния подход при възникването му ни подтикнаха да представим случай на фулминантен белодробен оток след приложение на КМ при диагностична КАТ.

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧНИЯ СЛУЧАЙ

Шестдесет и една годишна жена, планирана за лапароскопска левостранна хемиколектомия по повод аденокарцином, се подлага на рутинна предоперативна КАТ на коремни органи. Пациентката е с артериална хипертония под оптимална медикаментозна терапия и неинсулинозависим захарен диабет (НИЗЗД) със задоволителен гликемичен контрол. Тя отрича алергични реакции към храни и медикаменти и при предоперативната анестезиологична консултация е оценена като ASA II. Три минути след въвеждането на контрастната материя (Visipaque 320 mg I/ml) пациентката съобщава за „чувство за горещина и изгаряне“ по цялото тяло, както и за недостиг на въздух.

Спешно на мястото на инцидента се повиква реанимационен екип, който намира пациентката в състояние на психомоторна възбуда (ажитация), дифузно изпотена и зачервена, с клинична картина на остра дихателна недостатъчност. Незабавно се започва кислородотерапия с висок дебит чрез лицева маска (15 L/min) и се осигурява мониторинг, който отчита ритмична сърдечна дейност със синусова тахикардия 119/min, неинвазивно артериално налягане 152/96 mm Hg и кислородна сатурация 56%. Аускултаторно се установява двустранно отслабено везикуларно дишане с дифузни крепитации във всички белодробни полета и свиркащи хрипове, предимно в горните отдели. Венозно се прилагат furosemide, methylprednisolone, chloropyramine hydrochloride и famotidine,

след което болната се транспортира до интензивния сектор. Там се поставя на неинвазивна апаратна вентилация със следните параметри: двустепенно положително налягане в дихателните пътища (BiPAP) с инспираторна фракция на кислорода (FiO_2) 1.0, инспираторно/експираторно налягане 14/7 cm H_2O , дихателен обем 500-550 ml, спонтанна дихателна честота 22/min, минутна вентилация 11-12.2 L/min. Провежда се непрекъснат мониторинг на виталните показатели.

При тези условия на респираторна поддръжка първият артериален кръвногазов анализ отчита: pH 7.316; парциално налягане на CO_2 – 3.84 kPa; парциално налягане на O_2 – 7.8 kPa; серумен бикарбонат 14.8 mmol/L; базов дефицит – 11.6 mmol/L; кислородна сатурация 88.4%; съотношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \approx 7.8$ kPa; серумен лактат 5.17 mmol/L. Друго отклонение в лабораторните показатели е сигнификантната левкоцитоза – $23.82 \times 10^9/\text{L}$ (при $5.68 \times 10^9/\text{L}$ предходния ден), което представлява повече от четирикратно повишение спрямо изходното ниво. Стойността на серумния N-терминален фрагмент на B-тип натриуретичен пептид (NT-proBNP) непосредствено след инцидента е 158.50 pg/mL, като достига 1983.60 pg/mL на третия ден.

От рентгенографията на гръдния кош се визуализират двустранно обширни, неправилни по форма и конфлуирани помежду си сенки, с намалена прозрачност на белодробния паренхим (фиг. 1).



Фиг. 1. Рентгенография на бял дроб и сърце

Включва се инфузионна терапия и се прилагат допълнителни дози methylprednisolone, chlorpyramine hydrochloride, famotidine и furosemide, но

без съществен ефект върху клиничната картина и виталните показатели. В следващите минути, на фона на подобряваща се кислородна сатурация, се наблюдава тенденция към хипотензия, което налага включване на катехоламинова поддръжка с dopamine в инотропна доза. Това обаче не води до клинично значима промяна в хемодинамиката. Извършва се ехокардиография, която показва нормална левокамерна функция при учестена сърдечна дейност. Дясната камера е леко дилатирана, със систолно налягане в белодробната артерия около 40 cm H_2O . Не се установяват нарушения в сегментната кинетика, клапни лезии или перикарден излив. След добавянето на epi^{ne}phrine в постоянна инфузия се наблюдава постепенно подобрение на хемодинамичните параметри.

През следващите два часа се отчита положителна динамика по отношение механиката на дишане и газообменните показатели, а серумният лактат се понижава приблизително наполовина, което позволява намаляване на респираторната поддръжка. Впоследствие се появяват и гастроинтестинални симптоми – гадене и повръщане, които са успешно купирани с ondansetron и metoclopramide. Към края на шестия час от инцидента дихателната поддръжка е сведена до кислородотерапия с лицева маска без обратно вдишване (non-rebreathing mask) с дебит 15 L/min, като се отчита тенденция към подобряване на общото състояние.

В следващите два дни, с постепенното стабилизиране на виталните параметри, катехоламиновата поддръжка е поетапно прекратена и пациентката преминава на кислородотерапия с нисък дебит през назална канюла. След извършване на контролна рентгенография и задълбочена оценка на общото състояние и параклиничните показатели пациентката се дехоспитализира за продължаване на възстановяването в домашни условия и с предписание за прием на антихистаминови медикаменти.

На дванадесетия ден след инцидента пациентката е повторно хоспитализирана за планираната оперативна интервенция. Тя не съобщава за оплаквания от страна на сърдечно-съдовата или дихателната система, демонстрира задоволителен кардиореспираторен резерв, а параклиничните показатели са в референтни граници. Оперативната интервенция и следоперативният период протичат гладко и без усложнения. На пе-

тия следоперативен ден пациентката е изписана в задоволително общо състояние – с възстановен чревен пасаж, без болков синдром и с имплантиран port-a-cath за предстояща адювантна химиотерапия.

ОБСЪЖДАНЕ

Страничните реакции при приложение на контрастни материи са редки и обикновено бързопреходни, без значими последствия. Честотата на белодробен оток при такъв тип изследвания се съобщава около 0.001-0.008%.

Белодробният оток според етиопатогенезата се разделя на кардиогенен и некардиогенен. В представения случай приемаме, че се касае за некардиогенен белодробен оток (НКБО) с известно сърдечно-съдово засягане, предвид повишените стойности на NT-proBNP при липса на данни за позитивни електрофизиологични (ЕКГ) и цитолитични (high-sensitive troponin) маркери.

Кардиогенният белодробен оток (КБО) се дължи на левостранна сърдечна недостатъчност във фаза на декомпенсация, която може да бъде провокирана и от увеличаване на интраваскуларния обем при бърза инфузия на хиперосмоларни разтвори, каквито са рентгеноконтрастните вещества. Въпреки че въвеждането на изоосмоларни и нискоосмоларни контрастни материи значително намалява риска от подобна декомпенсация, тези по-нисковискозни контрастни агенти остават хиперосмоларни спрямо кръвта (при телесна температура).

При представената пациентка е използван йодсъдържащ нейонен изоосмоларен контраст. За възникването на НКБО са обсъждани различни механизми и фактори. Реакциите към КМ се разделят условно на две групи: анафилактоидни (идиосинкротични) и неанафилактоидни (химическо-токсични). В контекста на контраст-индуцирания белодробен оток обаче най-вероятният патогенетичен механизъм е директното увреждане на ендотела [2, 4]. То се характеризира с разрушаване на клетъчните мембрани и освобождаване на възпалителни медиатори, със или без активация на комплементната система.

Нетният резултат е повишен пермеабилитет на пулмокапилярната мембрана, което води до значителен излив на течност в белодробния паренхим и последващо влошаване на газообмена

и механиката на дишането [5]. Бронхоспазмът също може да бъде обяснен с този механизъм – повишена ендотелна пропускливост, вазодилатация, свръхактивиране на гладката бронхиална мускулатура и хиперсекреция в дихателните пътища [5].

Гастроинтестиналните прояви отново биха могли да се свържат с подобен механизъм [7]. В конкретния случай обаче те настъпват значително по-късно след разгръщането на клиничната картина на белодробния оток, поради което не трябва да бъдат разглеждани като продромални симптоми.

При остра дихателна недостатъчност, възникнала непосредствено след приложение на контрастна материя, диференциалната диагноза следва да включва контраст-индуциран белодробен оток и да се предприемат незабавни мероприятия по алгоритъма ABCDE. Още с появата на първите симптоми е наложително прилагане на кислородотерапия, а при нужда и възможност – и вентилация с положително налягане [3, 8-10]. Тази интервенция (неинвазивна или инвазивна) е единственото доказано ефективно терапевтично средство при тези пациенти. Употребата на кортикостероиди и антихистамини не демонстрира категоричен ефект при нашата пациентка, което съвпада с данните на други автори [8]. Адекватната обемна ресусцитация остава крайъгълен камък в терапията, тъй като оптимизира преднатоваването на лява камера. Стимулиране на диурезата и обемната рестрикция не водят до подобрене и дори се свързват с влошаване в състоянието на пациентите [3].

Изводи

Белодробният оток непосредствено след приложение на контрастна материя е рядко, но потенциално животозастрашаващо състояние, поради което ранното му разпознаване и навременното започване на терапията са от ключово значение.

В клиничната практика на интензивната медицина обаче бързото разграничаване между КБО и НКБО остава предизвикателство. При наслагване на двете форми на патогенеза изборът на терапевтичен подход е изключително труден. Допълнителен утежняващ фактор е обстоятелството, че тези инциденти обикновено настъпват извън зоната на комфорт на реанимационния екип – в КАТ

лаборатория, което допълнително затруднява работата на интензивистите. За щастие, въпреки екстремните нарушения в газообмена при нашата пациентка, лечението приключва без трайни последици. Уникалното в случая е, че в изключително кратък срок след инцидента болната успешно претърпява голяма по обем оперативна интервенция без усложнения.

Библиография

1. Thomson KR, Varma DK. Safe use of radiographic contrast media. *Australian Prescriber*. 2010; 33(1): 19-22.
2. Singh J, Daftary A. Iodinated Contrast Media and Their Adverse Reactions. *Journal of Nuclear Medicine Technology*. 2008; 36(2): 69-74.
3. Hauggaard A. Non-cardiogenic pulmonary oedema after intravenous administration of non-ionic contrast media. *Acta Radiol*. 1996; 37: 823-825.
4. Morcos SK. Effects of radiographic contrast media on the lung. *Br J Radiol*. 2003; 76(905): 290-295.
5. Pasternak JJ, Williamson EE. Clinical pharmacology, uses, and adverse reactions of iodinated contrast agents: a primer for the non-radiologist. *Mayo Clin Proc*. 2012; 87(4): 390-402.
6. Schopp JG, Iyer RS, Wang CL, et al. Allergic reactions to iodinated contrast media: premedication considerations for patients at risk. *Emerg Radiol*. 2013; 20(4): 299-306.
7. Yi KM, Li X. Fatal noncardiogenic pulmonary edema related to nonionic, iso-osmolar iodine contrast medium: one case report. *BMC Pulm Med*. 2022; 22(1): 118. DOI: 10.1186/s12890-022-01908-0.
8. Nagao G, Masaki K, Kawada I, et al. Non-cardiogenic pulmonary oedema caused by iodine contrast medium. *BMJ Case Rep*. 2020; 13: e239016. DOI: 10.1136/bcr-2020-239016.
9. Pincet L, Lecca G. Acute pulmonary edema induced by non-ionic low-osmolar radiographic contrast media. *Open Access Emerg Med*. 2018; 10: 75-79.
10. Paul RE, George G. Fatal non-cardiogenic pulmonary edema after intravenous non-ionic radiographic contrast. *Lancet*. 2002; 359: 1037-1038.

✉ *Адрес за кореспонденция:*
Д-р Силвия Косева
e-mail: silviakossev@gmail.com

КОНЦЕНТРИЧНА СКЛЕРОЗА НА BALÓ – РЯДКО СРЕЩАНО ЗАБОЛЯВАНЕ В СПЕКТЪРА НА ДЕМИЕЛИНИЗИРАЩИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Я. Грънчарова, И. Кади, Кр. Димитрова, М. Димитрова

Клиника по нервни болести, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ – София

CONCENTRIC SCLEROSIS OF BALÓ – A RARE DISEASE IN THE SPECTRUM OF DEMYELINATING DISEASES – A CLINICAL CASE REPORT

Y. Grancharova, I. Kadi, K. Dimitrova, M. Dimitrova

Clinic of Neurology, UMHATEM „N. I. Pirogov“ – Sofia

Резюме

Демиелинизиращите разстройства на централната нервна система (ЦНС), които засягат главен и гръбначен мозък, имат различни етиологии и могат да бъдат разделени на първични като множествена склероза (МС) и други идиопатични възпалително-демиелинизиращи заболявания (IID) и вторични (напр. инфекциозни, исхемични, метаболитни или токсични) заболявания. МРТ е образният метод на избор за оценка на демиелинизиращите заболявания, който заедно с клиничните и лабораторните находки, дава възможност да бъде класифицирано съответното демиелинизиращо заболяване. Демиелинизиращите заболявания като множествена склероза (МС) са честа причина за неврологична заболяемост и смъртност сред общата популация. МС е хронично възпалително заболяване, характеризиращо се с лезии на ЦНС, които могат да доведат до тежко физическо или когнитивно увреждане, както и до неврологични дефекти. Въпреки че етиологията и патогенезата на МС и голяма част от демиелинизиращите заболявания остават неясни, настоящите документи показват, че причината е многофакторна и включва генетично предразположение и действие на фактори на околната среда. Тези агенти са в състояние да предизвикат каскада от събития в имунната система, които водят до смърт на невроните, придружавана от образуване на плаки на демиелинизация на нервите и невронална дисфункция. Редки варианти на МС, като концентричната склероза на Бало (КСБ) имат сравнително по-бърза прогресия, лоша прогноза и относително слаб отговор при провеждане на лечение. **Цел:** Представяне на рядък случай на пациентка с поставена диагноза МС, диагностицирана с новопоявила се лезия по типа концентрична склероза на Бало, първоначално интерпретирана като глиобластом.

Ключови думи: демиелинизиращи заболявания, концентрична склероза на Бало, магнитнорезонансна томография, множествена склероза, централна нервна система

Abstract

Demyelinating disorders of the central nervous system that affect the brain and spinal cord have different etiologies and can be divided into primary such as multiple sclerosis and other idiopathic inflammatory demyelinating diseases and secondary (e.g. infectious, ischemic, metabolic or toxic) diseases. MRI is the imaging method of choice for the evaluation of demyelinating diseases, which, together with clinical and laboratory findings, enables the classification of the corresponding demyelinating disease. Demyelinating diseases such as multiple sclerosis are a common cause of neurological morbidity and mortality in the general population. Multiple sclerosis is a chronic inflammatory disease characterized by central nervous system lesions that can lead to severe physical or cognitive impairment as well as neurological defects. Although the etiology and pathogenesis of multiple sclerosis and many demyelinating diseases remains unclear, current evidence suggests that

the cause is multifactorial and includes genetic predisposition and the action of environmental factors. These agents are able to trigger a cascade of events in the immune system that lead to neuronal death, accompanied by the formation of nerve demyelination plaques and neuronal dysfunction. Rare variants of multiple sclerosis, such as Balo concentric sclerosis have relatively faster progression, poor prognosis and relatively poor response to treatment. **Objective:** To present a rare case of a patient with established multiple sclerosis diagnosed with a new-onset concentric sclerosis of Balo type lesion initially interpreted as a glioblastoma.

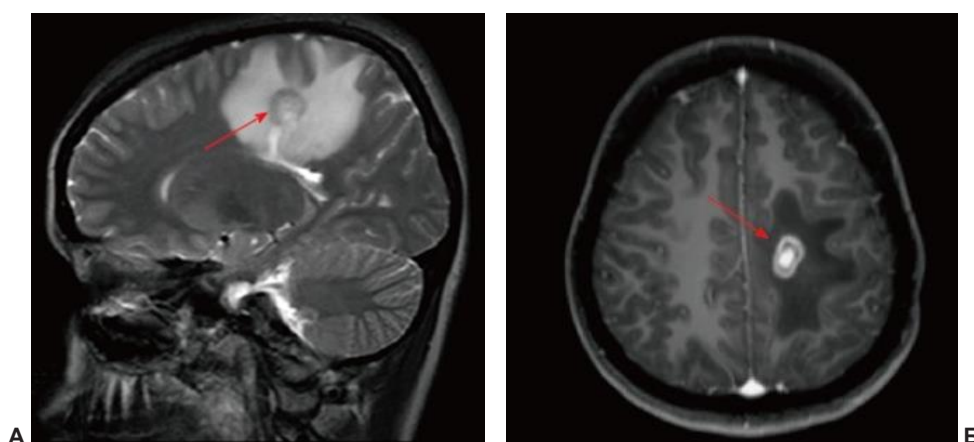
Key words: central nervous system, concentric sclerosis of Balo, demyelinating diseases, magnetic resonance imaging, multiple sclerosis

ВЪВЕДЕНИЕ

Концентричната склероза на Бало (КСБ) е възпалително демиелинизиращо заболяване на централната нервна система (ЦНС), характеризиращо се с последователни демиелинизиращи пръстени с относително запазване на миелина [1]. Описана е за първи път от Marburg през 1906 г. През 1928 г. Йозеф Бало описва случай на ученик с десностранна хемипареза, последвана от оптичен неврит, при чиято аутопсия се откриват демиелинизиращи лезии, описани като периаксиален концентричен енцефалит [2, 3, 4]. Исторически се е смятало, че КСБ има относително лоша прогноза, като най-рано описаните случаи са базирани на аутопсионни находки, а по-леките случаи били пропускани или недиагностицирани [5]. Въвеждането на магнитнорезонансната томография (МРТ) спомага за по-добро оценяване на пациенти с лезия на Бало [6]. КСБ се наблюдава често при пациенти от 4- до 56-годишна възраст. Проявява се по-често при жени. Лезиите на КСБ са най-чести в бялото мозъчно вещество на голямомозъчните хемисфери. Докладвани са и по-редки локализа-

ции – малък мозък, мозъчен ствол, оптична хиазма и гръбначен мозък [3, 7, 8, 9].

Концентричната склероза на Baló е рядък подтип IID, считан за вариант на МС, с характерни радиологични и патологични характеристики. Преди това заболяването се смяташе за агресивен вариант на МС, водещ до смърт седмици до месеци след началото и при който диагнозата се поставяше въз основа на хистопатологични находки антемортем. Въпреки това, с широкото използване на МРТ, този вариант на МС често се идентифицира при пациенти, които по-късно имат пълно или почти пълно клинично възстановяване [10]. Характеризира се с демиелинизиращи нарушения на ЦНС и се диагностицира с помощта на патологичните особености и клиничните прояви. Терминът „концентрична“ идва от морфологията на лезиите, описвани като подобни на „лукова глава“, чиито слоеве демиелинизирана и миелинизирана тъкан са подредени последователно концентрично. Моделът им е изключително отчетлив на МРТ, с алтерниращи концентрични пръстени на T2-изоинтензност и хиперинтензност, отговарящи на напреднал процес на демиелинизация (фиг. 1).



Фиг. 1. А) T2-образ при магнитнорезонансна томография, показващ лезия с концентрични пръстени в съседство на левия латерален вентрикул и задната част на корпус калозум с периферен вазогенен едем; Б) T1-аксиален срез след натоварване с гадолиний, изобразяващ централната зона на лезията

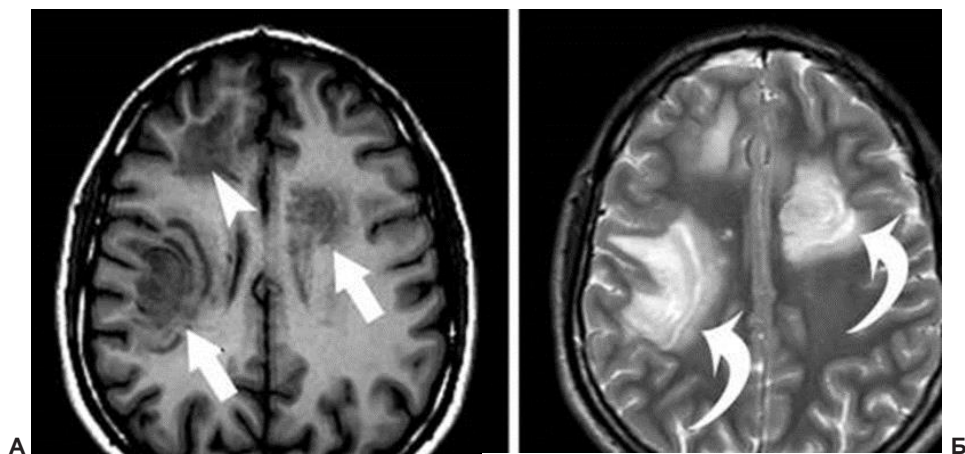
Патологичните отличителни белези са големи демиелинизирани лезии, показващи особен модел на редуващи се слоеве от запазен и разрушен миелин. Едно възможно обяснение за този модел е, че сублеталното тъканно увреждане се индуцира на ръба на разширяващата се лезия, което след това би стимулирало експресията на невропротективни протеини, за да предпази ръба на тъканта около плаката от увреждане, като по този начин води до редуващи се слоеве от запазена и незапазена миелинизирана тъкан [11]. Тези редуващи се ленти се идентифицират най-добре с T2-представени последователности, които обикновено показват дебели концентрични хиперинтензивни ивици, съответстващи на области на демиелинизация и глиоза, редуващи се с тънки изоинтензивни ленти, съответстващи на нормално миелинизирано бяло вещество. Този модел може да бъде идентифициран и на T1-претеглени изображения като редуващи се изоинтензивни (запазват миелина) и хипоинтензивни (демиелинизирани) концентрични пръстени. Тези ивици, които в крайна сметка могат да изчезнат с течение на времето, могат да се проявят като множество концентрични слоеве (лезия на люспи на лук), като мозайка или като "флорална" конфигурация. Центърът на лезията обикновено не показва наслояване поради масивна демиелинизация („център на бурята“). Ограничената дифузия, последвана от усиляване на контраста, е често срещана във външните пръстени (възпалителния ръб) на лезията. Моделът на Baló при MPT може да бъде изолиран, множествен или комбиниран с типични подобни на MS лезии, а структурата на лезията може да варира от една или две до няколко редуващи се ленти с общ размер от един до няколко сантиметра. Лезиите възникват предимно в церебралното бяло вещество, въпреки че се съобщава също за засягане на мозъчния ствол, малкия мозък и гръбначния мозък [6].

Концентрични кръгове при пациент с КСБ. Лезиите се демонстрират също при усиляване с гадолиний. Възможно е да не засегнат кортикалните U-влакна [10]. Острите КСБ лезии имат характерен MPT спектроскопски модел на намален пик на N-ацетиласпартат (отразяващ загубата на неврони), повишен пик на лактат (предполагащ нарушен аеробен метаболизъм) и повишени пикове на холин и липиди (в съответствие с повишен обмен на липидна мембрана, възпаление

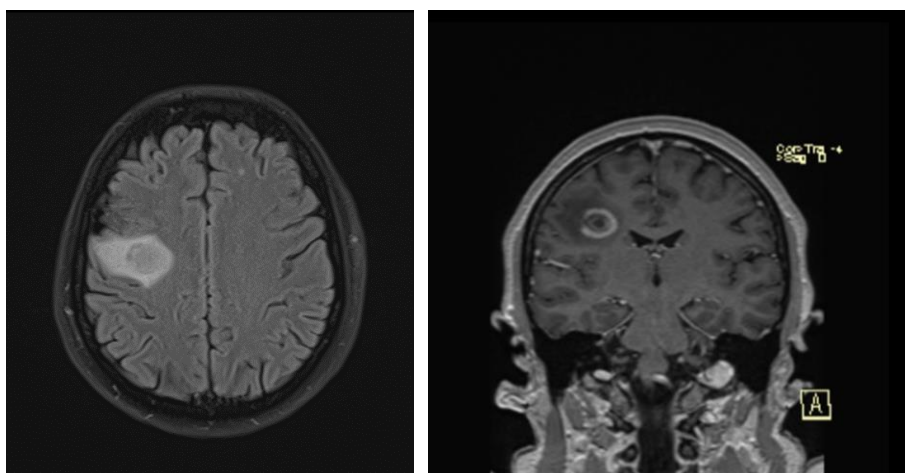
и/или глиоза) [1, 12]. Дифузионно претегленото изображение (DWI) заедно с картите на коефициента на дифузия може да помогнат да се потвърди наличието на КСБ. Ограничената дифузия, която е показана като висок интензитет на сигнала на DWI, е описана в области на активна демиелинизация, докато областите на улеснена дифузия са представени от нисък интензитет на сигнала. По този начин КСБ лезиите показват редуващи се пръстени с висок и нисък интензитет на сигнала, представляващи съответно демиелинизирани и миелинизирани области. Последователното изобразяване показва, че ограничената дифузия първоначално присъства около централното ядро на лезията и след това се разпространява навън, което подкрепя теорията, че острата демиелинизация се движи концентрично от централното ядро [12, 13]. Концентричният пръстен не е специфичен за заболяването, както подобни лезии са описани също в мозъчния ствол при пациенти с оптичен невромиелит [14], при пациенти с прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия [15], церебрална автозомно-доминантна артериопатия (CADASIL) със субкортикално инфарциране и левкоенцефалопатия [16] и съпътстващ активен хепатит С и човешки херпесен вирус-6 [17]. Симптомите на КСБ включват главоболие, мускулни болки и спазми, обща слабост, дизартрия и когнитивен дефицит [18]. Клиничните изяви на КСБ са сходни с тези при MS. Хистопатологично КСБ се различава от MS по вида на лезиите и техния размер. Типичните MS демиелинизиращи лезии са с размер най-често по-малък от 10 mm, с овоидна форма, докато лезиите при КСБ са значително по-големи [19]. Предлагани са множество физикохимични, анатомични и цитотоксични теории, за да се обясни генезата на възникване на лезиите, като последната предложена е теорията за тъканното прекондициониране на Stadelmann и сътрудници [20]. В литературата най-често се описват случаи на КСБ с единична лезия, но са докладвани и случаи с повече от една лезия (фиг. 2) [21].

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Касае се за жена на 36 г., постъпила в Спешен кабинет по нервни болести с оплаквания от главоболие, замъглено зрение, затруднена походка и нарушения в равновесието с давност от около един месец. При неврологичното изследване обективно се установи диплопия, квадрипира-



Фиг. 2. Псевдотуморната МС с типични лезии на концентрична склероза на Бало се изразява с концентрични лезии, атипичните лезии се демонстрират с по-комплексни форми. А) Хипоинтензни лезии вдясно фронто-парието-темпорално и вляво фронтално. Б) Високосигнални лезии на T2W



Фиг. 3. МРТ – интрааксиална новопоявила се лезия вдясно подкорово

миден синдром – оживени сухожилни рефлексии с разширени рефлексогенни зони, дискоординативен синдром с двустранна дисметрия при носопоказалечна проба и отрицателна проба на Ромберг. Пациентката предостави медицинска документация, според която е диагностицирана с МС – пристъпно-ремитентна форма, преди две години, като тогава е проведен курс на лечение с кортикостероиди и след това не е имала оплаквания. Предоставя новопроведен МРТ, с данни за новопоявила се лезия – интрааксиална формация вдясно подкорово, интерпретирана като глиобластом (фиг. 3).

Поради данните от МРТ първоначално пациентката е насочена към неврохирургична клиника за провеждане на биопсия и верифициране на новопоявилата се „формация“. Проведе се консилиум от екип невролози, образни диагностичи

и неврохирурзи, като се обсъди, че находката от образното изследване отговаря на характеристиките на концентрична склероза на Бало. Започна се пулсово лечение с високи дози кортикостероиди по схема. По време на болничния престой се наблюдава значително подобрене в състоянието на пациентката, като тя бе дехоспитализирана без оплаквания и EDSS – 0 т.

ОБСЪЖДАНЕ

Концентричната склероза на Бало се описва като рядко, демиелинизиращо заболяване на ЦНС – вариант на МС с неясна етиология. Патофизиологията и начинът на протичане са спорни. Проучвания доказват патологично сходство с МС и съществуващи различия в ламеларния модел при двете заболявания. Поразителният концентричен

модел на демиелинизация, който отличава това заболяване, поражда много спекулации относно неговата патогенеза. Хипотезата е, че лезиите започват от централното ядро, което често е венула, и първичната демиелинизираща активност се разпространява от това огнище. Тази хипотеза е силно спекулативна. Това не обяснява защо концентричният модел в демиелинизиращите лезии не се наблюдава по-често в случаите на множествена склероза [22]. Chen et al. [7] докладваха серийни резултати от МРТ изображения за петима пациенти с КСБ. Техните данни показват, че концентричните лезии не се появяват едновременно, а се развиват стъпаловидно в центробежна посока. Тези констатации са в контраст с докладваните по-рано от Sekijima et al. [22]. Пациентите обикновено се представят със симптоми на остро/подостро начало, прогресиращо за период от седмици до месеци, което предполага заемащо пространство лезия на мозъка, подобна на тази в нашия описан клиничен случай [23]. Клиничната диференциална диагноза включва остър дисеминиран енцефаломиелит, множествена склероза, неоплазми и инфекции като абсцеси [24]. В представения от нас клиничен случай първоначално се подозира първична неоплазма. В зависимост от вида на мозъчния тумор резултатите от компютърна томография и МРТ изображение варират значително. Най-честите първични тумори, които предизвикват безпокойство тук, са глиомите с висок клас. МРТ на такива тумори обикновено ще покаже увеличаваща се маса, около която има заобикалящ аномален сигнал, хипо- или изоинтензивен при T1-представени изображения и ярък при T2-представени (и FLAIR) изображения. Този аномален сигнал около увеличаващата се маса често се разглежда като „оток“, но за глиомите може да представлява мозъчна тъкан, инфилтрирана от туморни клетки, докато при метастатични тумори (като карциноми и меланоми) обикновено представлява едематозен мозък без туморни клетки. Въпреки това типичният концентричен модел на МРТ изображения, както е описано по-горе, е силно предполагащ КСБ. Концентричният модел не винаги се наблюдава, ако МРТ образната диагностика не се извърши рано в хода на заболяването [25]. Следователно МРТ трябва да се счита за диагностична процедура на избор в такива случаи. Освен това може да се спекулира, че КСБ също има свой собствен спектър с различно клинично-прогностично поведение. Тъй като по-

вечето от докладваните случаи на КСБ се срещат при жени и пациенти от източноевропейски произход и като се има предвид, че известната множествена склероза в тези популации показва различен клиничен модел на участие и протичане, това предполага, че съществуват различни защитни модели в различните етнически групи и обяснява клиничното разнообразие. В литературата са докладвани приблизително 85 случая на КСБ и повечето от тях са при сравнително млади мъже, вариращи от 4 до 56 години [5, 26]. Клиничното протичане на КСБ може да се класифицира в следните типове: еднократно и самоограничаващо се събитие, пристъпно-ремитентно и първично прогресиращо. Ранните доклади показват, че клиничният курс често е първично прогресивен със смърт, идваща след седмици до месеци, но по-нови доклади показват удължена преживяемост, спонтанна ремисия и асимптомни случаи. Подобрените резултати се дължат отчасти на откриването с ЯМР и ранното лечение с кортикостероиди [24]. Интравенозните кортикостероиди, плазменото заместване и имunosупресивната терапия са прилагани с различно повлияване [18]. Докладван е случай с добро повлияване и значително подобрене в неврологичния статус при използване на перорален преднизолон [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Концентричната склероза на Бало е рядък вариант на МС и често може да бъде погрешно интерпретирана като тумор или друг вид нарушение. Представеният от нас клиничен случай допълнително подкрепя концепциите, че КСБ може да е самоограничаващо се заболяване, което не винаги завършва с фатален изход. МРТ изобразяването може да покаже патномоничните характеристики, напомнящи хистопатологичните находки на КСБ и да позволи диагностика преди смъртта и да предпази от провеждане на погрешно лечение, когато се извършва в началото на заболяването.

Библиография

1. Kim MO, Lee SA, Choi CG, et al. Balo's concentric sclerosis: a clinical case study of brain MRI, biopsy, and proton magnetic resonance spectroscopic findings. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1997 Jun;62(6):655-8.
2. Balo J. Encephalitis periaxialis concentrica. *Arch Neur Psych*. 1928;19:242-264.

3. Ertuğrul Ö, Çiçekçi E, Tuncer MC, et al. Balo's concentric sclerosis in a patient with spontaneous remission based on magnetic resonance imaging: A case report and review of literature. *World J Clin Cases*. 2018 Oct 6;6(11):447-454.
4. Hardy TA, Reddel SW, Barnett MH, et al. Atypical inflammatory demyelinating syndromes of the CNS. *Lancet Neurol*. 2016 Aug;15(9):967-981.
5. Karaarslan E, Altintas A, Senol U, et al. Baló's concentric sclerosis: clinical and radiologic features of five cases. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001 Aug;22(7):1362-7.
6. Hardy TA, Miller DH. Baló's concentric sclerosis. *Lancet Neurol*. 2014 Jul;13(7):740-6.
7. Darke M, Bahador FM, Miller DC, et al. Baló's concentric sclerosis: imaging findings and pathological correlation. *J Radiol Case Rep*. 2013 Jun 1;7(6):1-8.
8. Kreft KL, Mellema SJ, Hintzen RQ. Spinal cord involvement in Baló's concentric sclerosis. *J Neurol Sci*. 2009 Apr 15;279(1-2):114-7.
9. Purohit B, Ganewatte E, Schreiner B, et al. Balo's Concentric Sclerosis with Acute Presentation and Co-Existing Multiple Sclerosis-Typical Lesions on MRI. *Case Rep Neurol*. 2015 Feb 28;7(1):44.
10. Ng SH, Ko SF, Cheung YC, et al. MRI features of Balo's concentric sclerosis. *Br J Radiol*. 1999 Apr;72(856):400-3.
11. Chen CJ, Chu NS, Lu CS, et al. Serial magnetic resonance imaging in patients with Balo's concentric sclerosis: natural history of lesion development. *Ann Neurol*. 1999;46(4):651-6.
12. Mowry EM, Woo JH, Ances BM. Technology insight: can neuroimaging provide insights into the role of ischemia in Baló's concentric sclerosis? *Nat Clin Pract Neurol* 2007 Jun;3(6):341-8.
13. Kavanaah EC, Heran MK, Fenton DM, et al. Diffusion-weighted imaging findings in Balo concentric sclerosis. *Br J Radiol*. 2006 Jul;79(943):e28-31.
14. Graber JJ, Kister I, Geyer H, et al. Neuromyelitis optica and concentric rings of Baló in the brainstem. *Arch Neurol*. 2009 Feb;66(2):274-5.
15. Markiewicz D, Adamczewska-Gonczewicz Z, Dymecki J, et al. A case of primary form of progressive multifocal leukoencephalopathy with concentric demyelination of Baló type. *Neuropatol Pol*. 1977 Oct-Dec;15(4):491-500.
16. Chitnis T, Hollmann TJ. CADASIL mutation and Balo concentric sclerosis: a link between demyelination and ischemia? *Neurology*. 2012 Jan 17;78(3):221-3.
17. Ferreira D, Castro S, Nadais G, et al. Demyelinating lesions with features of Balo's concentric sclerosis in a patient with active hepatitis C and human herpesvirus 6 infection. *Eur J Neurol*. 2011 Jan;18(1):e6-7.
18. Moore GR, Neumann PE, Suzuki K, et al. Balo's concentric sclerosis: new observations on lesion development. *Ann Neurol* 1985;17:604-611.
19. Bhoi SK, Naik S, Kalita J, et al. Multifocal Balo's Concentric Sclerosis in Children: Report of a Case and Review of Literature. *J Neurosci Rural Pract*. 2017 Aug;8(Suppl 1):S136-S138.
20. Stadelmann C, Ludwin S, Tabira T, et al. Tissue preconditioning may explain concentric lesions in Baló's type of multiple sclerosis. *Brain*. 2005 May;128(Pt 5):979-87.
21. Hoang VT, Trinh CT, Van HAT, et al. Balo's Concentric Sclerosis Mimicking Tumor on Magnetic Resonance Imaging in a Young Patient. *Clin Med Insights Case Rep*. 2021 Jan 19;14:1179547621989673.
22. Sekijima Y, Tokuda T, Hashimoto T, et al. Serial magnetic resonance imaging (MRI) study of a patient with Balo's concentric sclerosis treated with immunoadsorption plasmapheresis. *Mult Scler* 1997;2:291-294.
23. Weinshenker BG, Miller D. Multiple sclerosis: one disease or many? In: Siva A, Kesselring J, Thompson AJ, eds. *Frontiers in Multiple Sclerosis*. vol 2. London: Martin Dunitz Ltd.; 1999:37-46.
24. Mowry EM, Woo JH, Ances BM. Baló's concentric sclerosis presenting as a stroke-like syndrome. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007 Jun;3(6):349-54.
25. Chen CJ, Ro LS, Chang CN, et al. Serial MRI studies in pathologically verified Balo's concentric sclerosis. *J Comput Assist Tomogr* 1996;20:732-735.
26. Li Y, Xie P, Fan X, et al. Baló's concentric sclerosis presenting with benign clinical course and multiple sclerosis-like lesions on magnetic resonance images. *Neurol India*. 2009 Jan-Feb;57(1):66-8.
27. Dwivedi AN, Srivastava V, Thukral A, et al. A rare case of Balo concentric sclerosis showing unusual clinical improvement and response with oral prednisolone. *Int J Appl Basic Med Res*. 2012 Jul;2(2):136-8.

✉ *Адрес за кореспонденция:*
 Доц. д-р М. Димитрова, дм
 e-mail: dr.m.i.dimitrova@gmail.com

ПОВИШЕН CSF ПРОТЕИН 14-3-3 ПРИ ПАЦИЕНТИ С БЪРЗО ПРОГРЕСИРАЩА ДЕМЕНЦИЯ: ДВА СЛУЧАЯ НА ВЕРОЯТНА БОЛЕСТ НА КРОЙЦФЕЛД–ЯКОБ

Кр. Димитрова, Б. Вучкова, Дж. Самуел, Цв. Колева, С. Тодорова, М. Димитрова

Клиника по нервни болести, УМБАЛСМ „Н.И. Пирогов“ – София

ELEVATED CSF PROTEIN 14-3-3 IN PATIENTS WITH RAPIDLY PROGRESSIVE DEMENTIA: TWO CASE REPORTS OF SUSPECTED CREUTZFELDT–JAKOB DISEASE

K. Dimitrova, B. Vuchkova, J. Samuel, Tsv. Koleva, S. Todorova, M. Dimitrova

Department of Neurology, UMHATEM „N. I. Pirogov“ – Sofia

Резюме

Болезтта на Кройцфелд–Якоб (CJD) е рядко, трансмисивно, невродегенеративно заболяване, което се причинява от дефект в прионовия протеин. Повечето случаи на човешка прионова болест са спорадични (sCJD 84-93%), следвани от генетична CJD (5-10%) и само < 4% се считат за ятрогенни (iCJD). Клиничните характеристики на заболяването са разнообразни, с бързо прогресиращи симптоми, които са фатални. Към днешна дата няма възможности за лечение, които ефективно да спрат прогресията на заболяването. Тази статия представя два случая с вероятна болест на Кройцфелд–Якоб, единият от които има клиничните критерии на варианта на Хайденхайн на CJD. Диагнозата се основава на физикален и неврологичен преглед, образни изследвания и лабораторни находки, както и изключване на други причини като инфекции, дефицити, автоимунни, токсични и метаболитни енцефалопатии. **Цел:** Статията описва клиничния подход за оценка на пациенти с бързо прогресираща деменция (RPD)

Ключови думи: болест на Кройцфелд–Якоб, вариант на Хайденхайн, бързо прогресираща деменция, 14-3-3 протеин

Abstract

Creutzfeldt–Jakob disease (CJD) is a rare, transmissible, neurodegenerative disorder that is caused by a defect in the prion protein. Most cases of human prion disease are sporadic (sCJD) (84-93%), followed by genetic CJD (5-10%) and only < 4% are considered iatrogenic (iCJD). The clinical characteristics of the disease are diverse with rapidly progressive symptoms that are fatal. There are no treatment options available to date that can effectively stop the disease progression. This article presents two cases with probable Creutzfeldt–Jakob disease, one of which has the clinical criteria of the Heidenhain variant of CJD. The diagnosis was based on physical and neurological examinations, imaging and laboratory findings, and exclusion of other causes such as infections, deficiencies, autoimmune, toxic and metabolic encephalopathies. **Aim:** This article presents a practical and informative approach to the evaluation of a patient with a rapidly progressive dementia (RPD).

Key words: Creutzfeldt–Jakob disease, Heidenhain variant, rapidly progressive dementia, 14-3-3 protein

ВЪВЕДЕНИЕ

Повишеното ниво на протеин 14-3-3 в гръбначномозъчната течност (CSF) е силно чувствителен (94%) и специфичен (84%) маркер за болестта на Кройцфелд-Якоб (CJD). Въпреки това за определени форми на заболяването, като вариантната форма, биомаркерът може да не се позитивира. Други болестни процеси като исхемия, кръвоизлив, възпаление и т.н., които водят до увреждане на невроните, също могат да се проявят с повишени нива на 14-3-3 протеин в CSF, като по този начин намаляват неговата специфичност. В резултат на това комбинираните изследвания на 14-3-3 протеин, S100b, неврон-специфична енолаза и тау-протеин в CSF са с по-висока диагностична стойност [1].

CJD принадлежи към група заболявания, засягаща хората и животните, известни като трансмисивни спонгиформни енцефалопatii (TSE) или прионові заболявания, които се причиняват от аномална изоформа на клетъчен гликопротеин, известен като прионов протеин. CJD е най-честата от известните човешки TSE. Други човешки TSE включват куру, фатална фамилна инсомния (FFI) и болест на Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS). Известни са четири варианта на заболяването – спорадична, наследствена, придобита и вариантна форма.

Прионните протеини са вътреклетъчни протеини, които се намират главно в клетъчната мембрана и играят основна роля в патогенезата на заболяването. Те съществуват в две конформационни състояния – доминиращата глобуларна α -спирала (PrP^c) и патогенната фибриларна β -структура-кламп индуцираща изоформа (PrP^{Sc}). Поради мутации в PRNP гена (разположен на хромозома 20) непатогенната клетъчна изоформа се превръща в неразтворима форма, която е устойчива на протеази и склонна към агрегация [2]. Това води до вакуолизиране на цитоплазмата главно в сивото вещество на мозъка, като по този начин придобива характерния за заболяването спонгиформен вид. При хистологично изследване се наблюдават дегенерация на неврони, реактивна астроцитоза и микроглиоза с интензивно интраневронално натрупване на PrP^{Sc} под формата на амилоидни плаки [3].

Честотата на заболяването, възрастта на начало и клиничните симптоми варират при всяка форма и са, както следва:

- **Спорадична (sCJD)** – това е най-честият тип CJD и представлява около 80-85% от общата заболяемост с честота 1/1 000 000 от населението. Обикновено засяга хора на възраст над 60 години.

- **Наследствена** – при тази форма на заболяването е налице доказана наследственост с автозомно-доминантен начин на предаване и положителни тестове за PRNP генни мутации. Има повече от 100 семейства с този тип CJD по света [1]. Представлява 10-15% от всички случаи. При спорадични случаи на CJD не са идентифицирани характерни PRNP мутации [4, 5].

- **Придобита** – придобитата форма се причинява от излагане на контаминирана мозъчна и нервна тъкан, в резултат на медицински и хирургични манипулации. Тя представлява 5% от общата заболяемост.

- **Вариант** – вариантната форма е свързана с епидемия от спонгиформна енцефалопатия по говедата. Най-вероятно се предава на хората след консумация на говежди мозък, черен дроб, бъбреци и др. Първите регистрирани случаи на вариантната форма на CJD са в Англия през 1992 г. При вариантната форма на заболяването не се наблюдава типичната прогресия на заболяването, характерна например за спорадичния тип CJD, нито повишени нива на протеин 14-3-3 в цереброспиналната течност [6, 7].

През 2018 г. е регистриран първият вероятен случай на вариантна форма на болестта на Кройцфелд-Якоб в България при 59-годишна жена от град Кърджали.

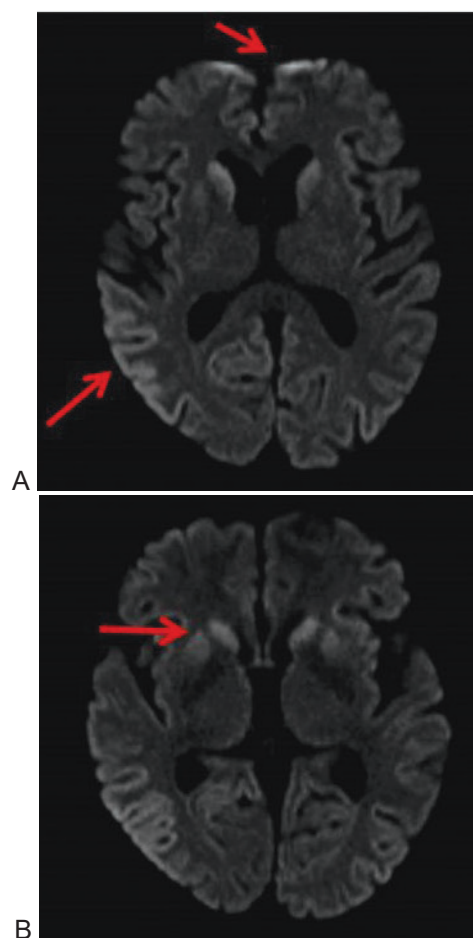
СЛУЧАЙ 1

Мъж на 66 години беше насочен към нашата болница с оплаквания от прогресиращо главоболие в продължение на два дни, придружено от гадене и повръщане. Той също така се оплаква от влошаване на зрението с "неспособност за наслагване и сглобяване на изображения", промени в цветоусещането и зрителната пространствена ориентация. До този момент пациентът не е имал оплаквания от диплопия. Неговите зрителни оплаквания датират от два месеца преди приемането в болницата. Близките му съобщават за промяна в поведението и личността му, с емоционална нестабилност и апатия. Съобщават също за небрежност към личната хигиена, неадекватно

поведение, както и невъзможност за разпознаване на близки приятели и членове от семейството. Пациентът е подложен на психиатрична оценка и е започнато лечение с антипсихотици. Заради тези оплаквания е хоспитализиран в Неврологично отделение на друга болница. Извършена е ЯМР на мозъка с ангиография, която показва данни за вродено стесняване на левия напречен и сигмоиден синус с хипопластични парамедианни понтинни съдове. Проведени са офталмологични прегледи и периметрично изследване, което разкрива левостранна хомонимна хемианопсия. Извършени са и изследвания на CSF. Броят на клетките, нивата на глюкозата и нивата на протеина бяха в нормални граници. Електрофорезата на CSF също не показва отклонения. Неврологичният преглед по време на втората му хоспитализация разкрива психоорганичен синдром, левостранна хомонимна хемианопсия, както и лек дементен синдром (оценен чрез кратка скала за оценка на когнитивни функции (MMSE 22)). Кръвната картина е нормална и включва основен метаболитен профил, пълна кръвна картина, чернодробни изследвания, витамин B1, витамин B12, нива на фолат, млечна киселина, скорост на утаяване на еритроцитите (ESR) и хормони на щитовидната жлеза (TAT, MAT, Anti-TPO). ANA, ANCA и анти-dsDNA скринингът също беше нормален. Тестовите за херпес, ентеровируси, ретровируси, *Toxoplasma gondii*, тестът за изследване на венерически заболявания (VDRL) и лаймските антитела бяха отрицателни. Пациентът е изследван за антитела срещу повърхностни невронни антигени и вътреклетъчни протеини, за да се изключи аутоимунен енцефалит. Бяха получени отрицателни резултати за анти-NMDA рецепторен енцефалит, енцефалит, свързан с нарушен волтаж-зависим калиев канален комплекс (Anti-LG1 енцефалит/Anti-Caspr-2 енсер), анти-GABA, AMPA, mGluR5-рецепторен енцефалит, Anti-Hu- Ri-Yo, Anti-Ma2 и CRMP5-свързан енцефалит.

Рентгенографията на гръдния кош, абдоминалната ехография и ехокардиографията не показват патологични находки. Кръвните изследвания за интоксикация с олово и тежки метали са отрицателни. Изследванията на CSF бяха повторени с нормални резултати. Инфекциозната етиология е изключена въз основа на кръвни изследвания, резултати от CSF и консултация с инфекционист. Цереброспиналната течност и се-

румът са изследвани за специфични протеини и генни мутации. Пациентът даде отрицателен тест за известни PRNP генни мутации, но нивата на протеин 14-3-3 в CSF бяха повишени. ЯМР на мозъка беше повторен две седмици след първото изследване и показва прогресивна церебрална атрофия, както и характерни хиперинтензивни лезии в кората и базалните ганглии (фиг. 1). ЕЕГ записите показват дифузни промени с преобладаващи делта- и тета-вълни с пароксизмални остри вълни (фиг. 2).



Фиг. 1. Случай 1. (А) MRI на мозъка, показващ хиперинтензивни кортикални лезии (FLAIR) на десния темпороокципитален лоб (признак на кортикална лента). (В) Симетрични хиперинтензивни лезии на базалните ганглии

По време на хоспитализацията пациентът ставаше все по-нестабилно емоционално. Оплакваше се от чести слухови и зрителни халюцинации. Не можеше да координира движенията на крайниците, което доведе до тежка атаксия и в крайна сметка беше прикован на легло. За период от един месец речта му бързо се влоши – ста-



Фиг. 2. Случай 1. ЕЕГ, извършена в хода на проследяване на пациента два месеца след началото на заболяването, показваща генерализирани бавни вълни с пароксизмални бифазни и трифазни остри вълни

на монотонна, с брадилалия. Развиха се екстрапирамидни симптоми. В крайна сметка състоянието му прогресира до акинетичен мутизъм с качествени и количествени нарушения в съзнанието. Състоянието му се влошава допълнително в резултат на вторична белодробна инфекция, с развитие на треска, белодробна ателектаза, която прогресира до кома. Пациентът беше преместен в интензивно отделение. Докато беше в интензивното отделение, се наблюдаваха миоклонични трептения в четирите крайника, предимно в горните крайници. Състоянието му прогресивно се влоши и той почина два месеца след хоспитализацията.

Въз основа на клиничната картина на заболяването с бързо прогресираща деменция, предшестваща главно от зрителни прояви и впоследствие придружена от атаксия, миоклонус, акинетичен мутизъм, типични промени в ЕЕГ и характерни находки от ЯМР, се стигна до заключението, че това е случай на вероятен вариант на Хайденхайн на sCJD.

Случай 2

Касае се за пациентка на 68 години, която е с прогресиращо увреждане на паметта за около 2-3 месеца. Нейни близки съобщават, че оплакванията ѝ започват с повтарящи се и чести моменти на объркване и забравяне. Изпитва затруднения при ходене и пазене на равновесие. Поради тези оп-

лаквания е хоспитализирана и е направена КТ на мозъка, която не показва патологични промени. Пациентката беше насочена към нашата клиника поради прогресивно влошаване на симптомите с неконтролируеми движения на десните крайници. При първоначалния неврологичен преглед пациентката е в съзнание, апатична и частично дезориентирана за време и пространство. Наблюдава се повишен мускулен тонус на горен десен крайник, както и хореоатетоидни движения в него. Дълбоките сухожилни рефлексии бяха оживени с патологични рефлексии. Епидемиологичната история е без значение, но тя има професионална история като дългосрочна медицинска сестра в неврологични и неврохирургични отделения.

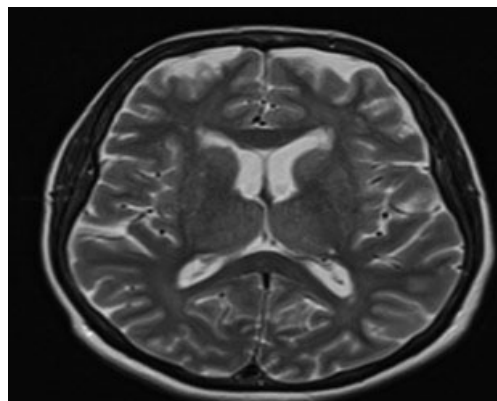
Повторната КТ на мозъка не показва промени. Изследванията за TSH, fT3, fT4, MAO, TA бяха в норма. Туморните маркери за изключване на паранеопластични синдроми са отрицателни. При ехография на коремни органи се установява лека хепатомегалия. Възможността за болестта на Wilson беше обсъдена и изключена, след като кръвните тестове за церулоплазмин и 24-часовата урина за количествено определяне на медта бяха в референтни граници. Офталмологичният преглед не разкрива пръстени на Kaser-Fleischer. Извършени са и изследвания на CSF. Броят на клетките, нивата на глюкозата и нивата на протеина бяха в нормални граници. Автоимунен енце-

фалит беше изключен, след като не бяха открити специфични антитела в серума и CSF. Специфични изследвания на CSF разкриват повишени нива на 14-3-3 протеин, NSE, Tau и фосфорилиран Tau и S100b.

По време на диагностичния процес състоянието на пациентката бързо се влошава с променен психичен статус, емоционална нестабилност и влошаване на хореоатетоидните движения въпреки лечението с халоперидол. ЯМР на мозъка разкрива двустранни T2, TIRM и T1 лезии в дълбокото бяло вещество във фронталната, париеталната и темпороокципиталната област, начална паренхимна атрофия, както и характерни хиперинтензивни лезии в кортекса (фиг. 3). ЕЕГ показва дифузни промени с преобладаващи делта- и тета-вълни с пароксизмални остри вълни (фиг. 4). Диагнозата вероятна ятрогенна болест на Кройцфелд–Якоб беше приета въз основа на клиничната картина, резултатите от CSF, ЕЕГ и образни изследвания. И в двата случая не са извършени аутопсии според исканията на близките на пациентите.

Обсъждане

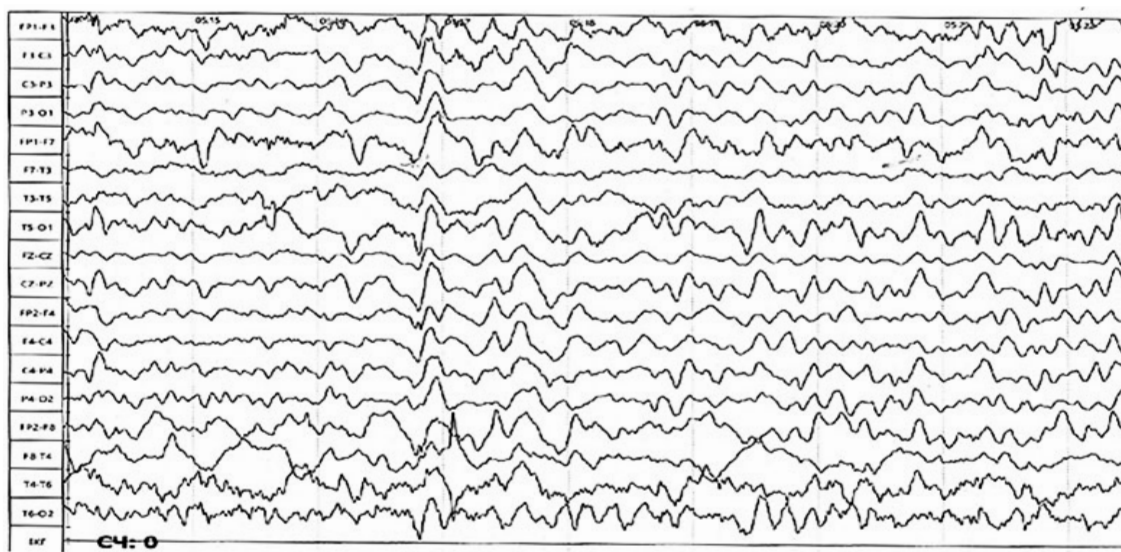
Клиничната изява на sCJD може да варира с проява на продромален период с нехарактерни и неспецифични симптоми като главоболие, умора, апатия, загуба на апетит и сън. В ранните етапи често се наблюдават промени в личността и по-



Фиг. 3. Случай 2. MRI на мозъка, показващ хиперинтензивни кортикални лезии (T2) на фронталния лоб двустранно

ведението, включително депресия и апатия [8]. Водещият клиничен синдром е бързо прогресираща деменция с когнитивен дефицит и нарушение на речта. Други клинични симптоми, които могат да се появят, са зрителни промени, атаксия, халюцинации и фокален или генерализиран миоклонус. Рядко могат да се наблюдават симптоми като апраксия, афазия, визуално-пространствена агнозия, екстрапирамидни симптоми, промени в мускулния тонус, сензорни и чревно-мехурни нарушения. В напреднал стадий се съобщава за развитие на акинетичен мутизъм. Заболяването има почти изцяло летален изход.

Кройцфелд–Якоб често е диагностично предизвикателство за лекарите, тъй като се проявя-



Фиг. 4. Случай 2. ЕЕГ с дифузни промени, с преобладаващи делта- и тета-вълни с пароксизмални остри вълни

ва предимно като бързо прогресираща деменция [2, 9, 10]. Мозъчното засягане е мултифокално и клиниката на CJD може да имитира много други неврологични или психиатрични състояния, което затруднява диагностицирането.

Вариантът на Heidenhain се характеризира предимно със зрителни промени, които може да са единствената клинична проява в началото на заболяването и може да предшестват прогресивната деменция с месеци [5]. Симптомите могат да варират от намалена зрителна острота, замъглено зрение, нарушено зрително-пространствено възприятие, хемиянопсия до кортикална слепота [6, 7].

Национално проучване в Германия за наблюдение на болестта на Кройцфелд–Якоб сравнява общо 169 пациенти с патоморфологично доказано CJD заболяване, сред които 34 пациенти (20%) са имали зрителни увреждания в началото на заболяването – вариант на болестта на Хайденхайн. Резултатите от проучването показват, че продължителността на заболяването е по-кратка при този вариант на заболяването (5,7 месеца в сравнение със 7,5 месеца). Съобщава се, че има по-изразени промени в тилния лоб и по-слабо засягане на цингуларната гънка и базалните ганглии в сравнение с другите спорадични варианти. 9 от тези пациенти са дали положителен тест за 14-3-3 протеин в цереброспиналната течност и при 73% от пациентите стойностите на неврон-специфичната енолаза са били повишени. При 78% от пациентите са наблюдавани специфични ЕЕГ промени. Симетрични хиперинтензивни лезии в базалните ганглии в T2 модалностите са наблюдавани в 63% от мозъчните ЯМР, други характерни промени са изразена хиперинтензивност главно в тилната кора в T2 и DWI модалности, както и изолирана атрофия на тилния лоб [11]. Болница Urayasu и университетът Теикю, Япония, съобщават за три клинични случая на CJD с преобладаващо зрителни прояви – двама от пациентите са представени със замъглено зрение и хомонимна хемиянопсия, а третият пациент е представен с намалено централно зрение и на двете очи. И тримата пациенти развиват неврологични симптоми след средно четири седмици и са прехвърлени от офталмология в неврологични отделения [12].

Кръвната картина и физикалният преглед обикновено са нормални при пациенти със CJD. Изследването на ликвора показва нормална или незначителна белтъчноклетъчна дисоциация, с

леко повишен протеин (до 1 g) [1]. Положителният 14-3-3 протеин в цереброспиналната течност е силно чувствителен (94%) и специфичен (84%) за CJD, но може да не е непременно положителен във вариантната форма. Междувременно положителни резултати от 14-3-3 в CSF могат да се наблюдават и поради други болестни процеси, водещи до увреждане на невроните, като исхемия, кръвоизлив, възпаление и т.н., което намалява неговата специфичност. Най-висока диагностична стойност се открива при комбинирано изследване на 14-3-3, S100b, неврон-специфична енолаза и тау-протеин в CSF.

КТ на мозъка обикновено е нормална, докато МРТ на мозъка показва типични хиперинтензивни лезии предимно в главата на опашното ядро и путамена (T2, FLAIR), както и в темпоро-окципиталния кортекс (DWI). Вариантната форма се характеризира с хиперинтензивни лезии на таламуса – „pulvinar sign“, който е включен като критерий за клинично вероятна CJD с чувствителност 78% и 100% специфичност [6]. В 21% от случаите ранните стадии на заболяването може да бъдат без патологични находки в T2 или DWI модалност [13]. Според проучването на Henriette J. Tschampa et al., което включва 193 случая на възможен и окончателен sCJD, докато сравняват специфичността и чувствителността на отделните МРТ модалности, включително ЕЕГ промени и положителни 14-3-3 протеини, те заключават, че модалностите с най-висока диагностична стойност са DWI, следвани от FLAIR [14]. ЕЕГ записите показват дифузни промени с преобладаване на генерализирана бавновълнова активност с пароксизмални бифазни и трифазни остри вълни. Тези типични промени се наблюдават в 2/3 от случаите при спорадичния вариант на заболяването (чувствителност 66% и специфичност 74%) [3].

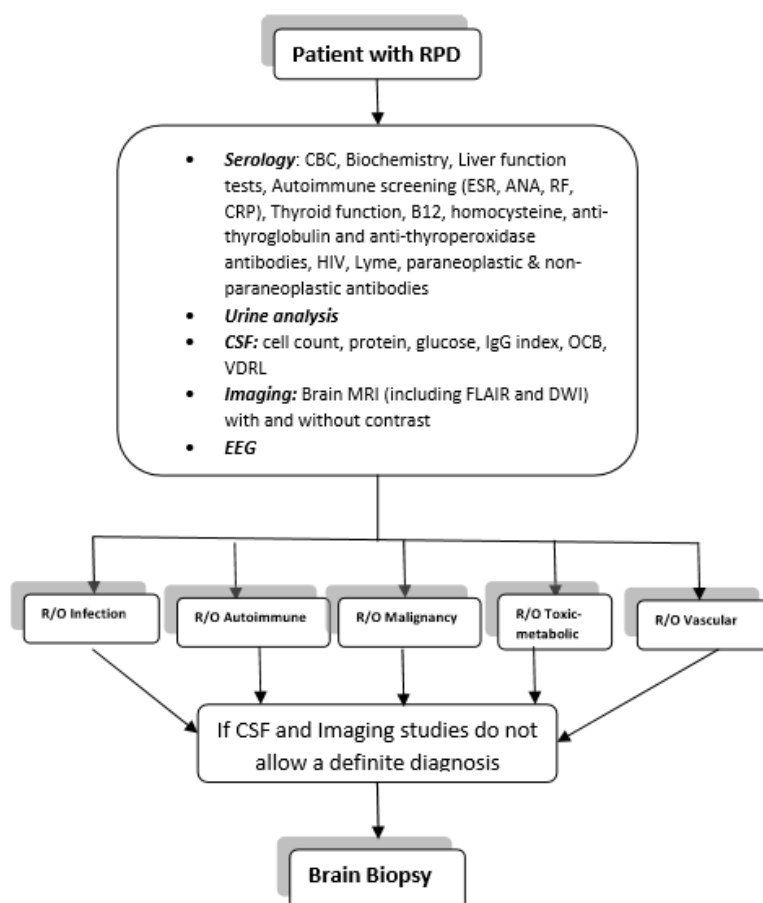
Клиничните диагностични критерии за iCJD предполагат наличието на ятрогенен рисков фактор [3, 15]. Известните случаи са причинени от инжекции на екзогенен човешки растежен хормон, присадки на твърда мозъчна обвивка, оперативни интервенции със замърсени неврохирургични инструменти и присадки на роговицата [3, 16]. Невропатологичните характеристики могат да идентифицират iCJD само в подгрупа от случаи [17, 18]. Счита се, че повишен риск от iCJD има сред болногледачите и здравните специалисти, но оценката му е сложна.

Ретроспективно кохортно проучване оценява 4645 досиета на пациенти със съмнения за CJD за периода юни 1993 г. – декември 2016 г. [3]. Поискана е информация за професионалната история на пациентите и са идентифицирани лекари от всички специалности. Установени са професиите на 1532 (55,9%) пациенти, от които 17 (1,1%) са лекари. Други проучвания на професионалните рискови фактори за sCJD не са налични, но непубликувани данни не могат да бъдат изключени.

Сигурна диагноза CJD се поставя въз основа на хистопатологично изследване или чрез доказване на патологична PrPsc – протеиназна резистентност чрез имунохистохимичен метод (Western Blot). За поставяне на клинично вероятна или възможна диагноза се използват критериите на Световната здравна организация, които включват прогресиране на заболяването за период, по-ма-

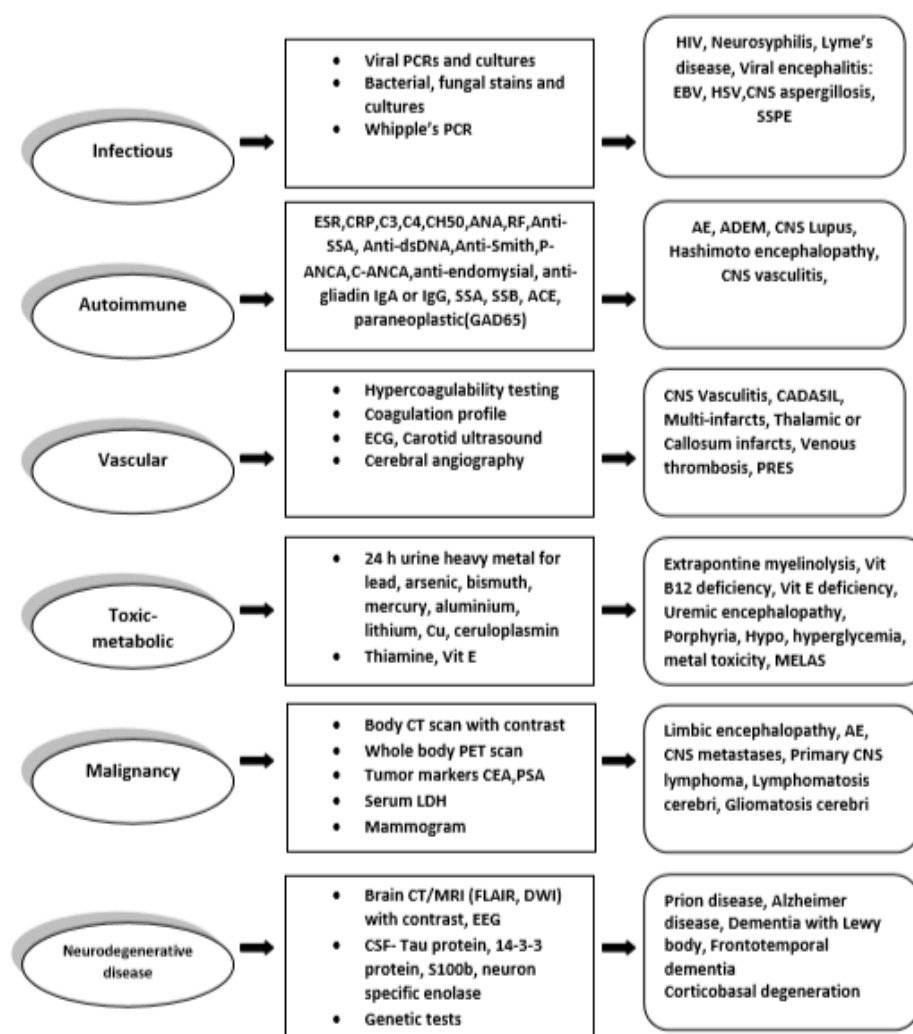
лък от 2 години, специфични ЕЕГ критерии, повишен протеин 14-3-3 в CSF, типични находки в ЯМР на мозъка и изключване на алтернативни болестни процеси. Резултатът от заболяването е неизбежно фатален. Лечението е симптоматично и поддържащо, тъй като до момента няма лекарства с доказана ефективност. Изследванията на стволови клетки продължават, без доказани резултати досега. В крайните стадии на заболяването пациентът става напълно инвалидизиран и прикован към леглото, което води до усложнения и летален изход.

Други болестни процеси, които могат да доведат до бързо прогресираща деменция, като съдови, инфекции, автоимунни, дефицити, токсични и метаболитни енцефалопатии, трябва да се вземат предвид в плана за диференциална диагностика (фиг. 5).



R/O: Rule out, CBC: Complete blood count, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, ANA: Antinuclear antibody, RF: Rheumatoid factor, CRP: C-reactive protein, HIV: Human immunodeficiency virus, CSF: Cerebrospinal fluid, OCB: Oligoclonal band, MRI: Magnetic resonance imaging, FLAIR: Fluid attenuated inversion recovery, DWI: Diffusion weighted imaging, EEG: Electroencephalogram

Фиг. 5А



HIV: Human Immunodeficiency Virus, EBV: Epstein-Barr Virus, HSV: Herpes Simplex Virus, CNS: Central nervous system, SSPE: Subacute sclerosing panencephalitis, AE: Autoimmune encephalitis, ADEM: Acute disseminated encephalomyelitis, CADASIL: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, PRES: Posterior reversible encephalopathy syndrome, MELAS: Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes, CEA: Carcino embryonic antigen, PSA: Prostate specific antigen

Фиг. 5. А, В: Диагностичен алгоритъм при пациенти с бързо прогресираща деменция с възможна диференциална диагноза

Бързопрогресиращите деменции (RPD) са неврологични състояния, които се развиват по-достро в рамките на седмици или месеци и рядко – остро, в рамките на дни. За разлика от повечето заболявания, които водят до когнитивен дефицит след прогресиране в продължение на години, RPDs могат да доведат до смърт относително бързо в рамките на месеци. Незабавната диагноза с ясен алгоритъм за диференциална диагноза е от съществено значение, тъй като може да имитира потенциално лечими заболявания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезтта на Кройцфелд–Якоб е рядко невродегенеративно заболяване, което има голямо разнообразие от бързо прогресиращи клинични характеристики. Важно е да се изключат други болестни процеси като автоимунен енцефалит, вирусни инфекции, метаболитни заболявания и дефицити. Също така, като се има предвид ятрогенната форма на CJD, епидемиологичната и професионалната история са също важна част от диагностичния процес.

Библиография

1. Миланов И. (ред.). Учебник по неврология. София: Мед и физк, 2016.
2. Li JSY, Lim KC, Lim WEH, et al. Clinics in diagnostic imaging (193). Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD). Singapore Med J. 2018 Dec;59(12):634-641.
3. Chapman J, Ben-Israel J, Goldhammer Y, et al. The risk of developing Creutzfeldt-Jakob disease in subjects with the PRNP gene codon 200 point mutation. Neurology, 1994; 44 (9) 1683-1686.
4. Neurodegenerative diseases and prions. Prusiner. N Engl J Med, 2001, 1516-1526.
5. Cooper SA, Murray KL, Heath CA, et al. Isolated visual symptoms at onset in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: the clinical phenotype of the Heidenhain variant. Br J Ophthalmol, 2005, 89(10), 1341.
6. Staffen W, Trinka E, Iglseder B, et al. Clinical and diagnostic findings in a patient with Creutzfeldt-Jakob disease (type Heidenhain). J Neuroimaging, 1997, 7(1); 50-54.
7. Vargas ME, Kupersmith MJ, Savino PJ, et al. Homonymous field defect as the first manifestation of Creutzfeldt-Jakob disease. Am J Ophthalmol, 1995, 119 (4); 497-504.
8. Masters CL, Harris JO, Gajdusek DC, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. Ann Neurol, 1979; 5(2) 177-188.
9. Kolářová K, Marešová M, Mandáková Z, et al. Prion diseases with a focus on Creutzfeldt-Jakob disease, a summary of the incidence of Creutzfeldt-Jakob disease in the Czech Republic over the last 17 years, 2000-2017. Epidemiol Mikrobiol Imunol. 2018, 67(4):155-160.
10. Zerr I, Bodemer M, Gefeller O, et al. Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol, 1998, 683-4.
11. Gadgil NM, Chaudhari CS, Gohil SD, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: An autopsy case report in tertiary care hospital. Indian J Pathol Microbiol, 2012, 55 (1); 97-99.
12. Will RG, Matthews WB. A retrospective study of Creutzfeldt-Jakob disease in England and Wales 1970-79. Clinical features. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1984, 47; 134-140.
13. Zeidler M, Sellar RJ, Collie DA, et al. The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jakob disease. Lancet, 2000, 355 (9213); 1412-1418.
14. Tschampa HJ, Kallenberg K, Urbach H, et al. MRI in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a study on inter-observer agreement. Brain, 2005, 128 (9); 2026-2033.
15. Geschwind MD, Martindale J, Miller D, et al. Challenging the clinical utility of the 14-3-3 protein for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Arch Neurol, 2003, 60(6) 813-816.
16. Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology, 2004, 63(3) 443-449.
17. Steinhoff BJ, Zerr I, Glatting M, et al. Diagnostic value of periodic complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol, 2004, 56(5) 702-708.
18. Stoek K, Sanchez-Juan P, Gawinecka J, et al. Cerebrospinal fluid biomarker supported diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease and rapid dementias: a longitudinal multicentre study over 10 years. Brain, 2012, 135(Pt 10) 3051-3061.

✉ Адрес за кореспонденция:
Доц. д-р М. Димитрова, дм
e-mail: dr.m.i.dimitrova@gmail.com



НАЦИОНАЛЕН ЦЕНТЪР ЗА ОБУЧЕНИЕ
И КВАЛИФИКАЦИЯ В СИСТЕМАТА ЗА
СПЕШНА МЕДИЦИНСКА ПОМОЩ

Научна конференция

**„Гордея се, че оказвам
спешна медицинска
помощ! „**

**27.05.2025г., 09:00ч., гр.София
„Астория Гранд-хотел“**

