

Съвременна Медицина

Modern
medicine

LXIV 2/2020



Съюз на българските медицински специалисти

2/2020

LXIV



СЪВРЕМЕННА МЕДИЦИНА

Орган на Съюза на българските медицински специалисти

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

Главен редактор:

Проф. Б. Богов

E-mail: bbogov@gmail.com

Зам. гл. редактор:

Проф. Зл. Коларов

E-mail: zkolarov@abv.bg

Научен секретар:

Доц. Р. Кръстева

E-mail: krasteva_r@yahoo.com

Членове:

Проф. К. Ангелов

Доц. М. Георгиев

Проф. О. Георгиев

Чл.-кор. проф. А. Гудев

Проф. В. Димитрова

Проф. В. Златков

Проф. З. Каменов

Проф. Д. Костадинов

Проф. Г. Куртева

Проф. Ц. Кътова

Проф. М. Маринов

Проф. Л. Матева

Проф. В. Миланова

Проф. П. Минчев

Акад. проф. В. Митев

Проф. Л. Митева

Проф. Е. Наумова

Проф. Г. Начев

Проф. А. Николов

Проф. Е. Паскалев

Проф. П. Переновска

Проф. И. Петкова

Чл.-кор. проф. Н. Петров

Проф. Т. Попов

Доц. К. Рамшев

Проф. Р. Рашков

Проф. И. Салтиров

Проф. Д. Свианов

Проф. Л. Спасов

Проф. Р. Стоилов

Проф. А. Темелков

Акад. проф. Л. Трайков

Проф. В. Хаджидеков

Доц. Е. Хаджиев

СЪДЪРЖАНИЕ

Оригинални статии

А. Келчев, Д. Николов. Хирургично лечение на острия белодробен тромбоемболизъм.... 3

Клинични случаи

М. Любомирова, И. Георгиева, Б. Богов. Бъбречно засягане при болест на Von Hippel-Lindau 9

Р. Цолов, Г. Йорданов, М. Христамян-Цилев. Случай на голяма одонтогенна кератокиста, обхващаща половината долна челюст..... 14

Б. Богов, Р. Филев, Т. Томов. Пациент с неясно фебрилно състояние. Клиничен случай 18

Р. Цолов, Е. Фиркова, Г. Йорданов. Клиничен случай на лечение на разкъсно-контузна рана с дефект и наличие на чужди тела..... 26

Обзори

Д. Бакалов, Д. Пехливанова, З. Сабит, Р. Тафраджийска, М. Николова, А. Стойнев, С. Берков. Ефекти на стреса върху имунната система 31

На Вашето внимание

Изисквания към авторите 38

Адрес на редакцията:

СБМС, София, 1431, ПК-63, ул. "Св. Георги Софийски" № 1

Включено е в международния регистър на периодичните издания – ISSN 0562-7192
и в БД Българска медицинска литература при ЦМБ, МУ – София

EDITORIAL BOARD**Editor in chief:**

Prof. B. Bogov
E-mail: bbogov@gmail.com

Deputy editor:

Prof. Zl. Kolarov
E-mail: zkolarov@abv.bg

Scientific secretary:

Assoc. prof. R. Krasteva
E-mail: krasteva_r@yahoo.com

Editorial staff:

Prof. K. Angelov
Assoc. Prof. M. Georgiev
Prof. O. Georgiev
Corr. memb. prof. A. Gudev
Prof. V. Dimitrova
Prof. V. Zlatkov
Prof. Z. Kamenov
Prof. D. Kostadinov
Prof. D. Kurteva
Prof. Ts. Katova
Prof. M. Marinov
Prof. L. Mateva
Prof. V. Milanova
Prof. P. Minchev
Acad. Prof. V. Mitev
Prof. L. Miteva
Prof. E. Naumova
Prof. G. Nachev
Prof. A. Nikolov
Prof. E. Paskalev
Prof. P. Perenovska
Prof. I. Petkova
Corr. memb. prof. N. Petrov
Prof. T. Popov
Assoc. Prof. K. Ramshev
Prof. R. Rashkov
Prof. I. Saltirov
Prof. D. Svinarov
Prof. L. Spasov
Prof. R. Stoilov
Prof. A. Temelkov
Acad. prof. L. Traykov
Prof. V. Hadjidekov
Assoc. Prof. E. Hadzhiev

Original article

A. Kelchev, D. Nikolov. *Surgical treatment of acute pulmonary thromboembolism* 3

Case reports

M. Lubomirova, I. Georgieva, B. Bogov. *Von Hippel-Lindau disease* 9
R. Tsolov, G. Yordanov, M. Hristamyan-Cilev. *A case of a large odontogenic keratocyst covering half of the lower jaw* 14
B. Bogov, R. Filev, T. Tomov. *Clinical case of a patient with fevers of unknown origin* 18
R. Tsolov, E. Firkova, G. Yordanov. *A clinical case of a lacerated and contused wound with defect and presence of foreign bodies* 26

Survey

D. Bakalov, D. Pechlivanova, Z. Sabit, R. Tafradjiiska, M. Nikolova, A. Stoynev, S. Berkov. *Effects of stress on the immune system* 31

To your attention

Requirements to authors 38

Editorial address:

UNION OF MEDICAL SPECIALISTS IN BULGARIA
1, Sv. G. Sofiysky, Sofia 1431 Bulgaria

СЪВРЕМЕННА МЕДИЦИНА 2/2020

Централна медицинска библиотека, МУ – София

Езикова редакция: И. Митева, В. Цъклева, В. Колев (англ.)

Страниране: Д. Александрова

Печат: j-point plus

ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА ОСТРИЯ БЕЛОДРОБЕН ТРОМБОЕМБОЛИЗЪМ

А. Келчев¹, Д. Николов²

¹Отделение по кардиохирургия, Аджибадем Сити Клиник Сърдечно-съдов център – София

²Клиника по кардиохирургия, Аджибадем Сити Клиник Болница Токуда – София

Резюме. Белодробният тромбоемболизъм е третата по честота причина за смърт в съвременния свят. Популацията пациенти с това заболяване е много хетерогенна по отношение на коморбидност и прогноза. В клиничната практика са въведени редица точкови системи, на базата на които се оценяват вероятността, нуждата от образно изследване, както и прогнозата при всеки отделен пациент. Основно място в терапията заема антикоагулацията. В зависимост от риска за смъртен изход пациентите се разделят на такива с нисък риск (смъртност < 3%), умерен риск (смъртност 5-15%) и висок риск (смъртност 15-30%). Високорисковите пациенти имат нужда от осигуряване на реперфузионна терапия, чиято цел е бързо намаляване на тромботичния товар в пулмоналното дърво и оптимизиране на хемодинамиката. Златен стандарт в реперфузионната терапия заема фибринолизата. В последните години с развитието на системите за екстракорпорална циркулация и реанимационния подход при комплицирани пациенти хирургичната тромбектомия отново е предпочитана терапия при селектирани пациенти. Селекцията се осигурява от специализиран мултидисциплинарен екип за лечение на БТЕ, наречен PERT (Pulmonary Embolism Response Team). Представяме нашия опит с хирургична тромбектомия на пулмоналните артерии при пациенти с остър белодробен тромбоемболизъм. За периода 2007-2017 г. в кардиохирургичното отделение на „Токуда Болница София“ бяха оперирани 53 пациенти с диагноза остра белодробна тромбоемболия. От тях 52.8% са мъже и 47.2% – жени, средната възраст на оперираните пациенти е 62,68 г. (33-77 г.). Петима пациенти бяха в шок, а останалите 48 с тенденция към изостряне на деснокамерната дисфункция (висок интермедиерен риск). Смъртността е 5 пациенти, като двама са в групата с шок (40% смъртност), а останалите трима – в групата с висок интермедиерен риск (6,25% смъртност), общата смъртност за двете групи е 9,4%. Тези резултати ни карат да вярваме, че хирургичната тромбектомия е подходящ метод на лечение на селектирани пациенти с остър белодробен тромбоемболизъм. Мултидисциплинарният подход при избор на терапия е в основата на добрите резултати.

Ключови думи: белодробен тромбоемболизъм, хирургично лечение, фибринолиза, тромбус ин транзит, екстракорпорално кръвообръщение, белодробна емболия, сърдечен арест

SURGICAL TREATMENT OF ACUTE PULMONARY THROMBOEMBOLISM

A. Kelchev¹, D. Nikolov²

¹Department of Cardiosurgery – Acibadem City Clinic Cardiovascular Center

²Clinic of Cardiosurgery – Acibadem City Clinic Tokuda Hospital

Abstract. Pulmonary embolism is the third leading cause of death in the current world. The patient population with this disease is very heterogeneous in their comorbidities and prognoses. A number of point score systems, based on which the probability, need of imaging study and the prognosis of an individual patient are assessed, are implemented in clinical practice. Anticoagulation plays a main role in therapy. Depending on the risk of lethal outcome, patients are divided into low-risk (mortality < 3%), moderate-risk (mortality 5-15%) and high-risk (mortality 15-30%). High-risk patients require delivery of reperfusion therapy, which aims at a fast decrease of thrombotic burden in pulmonary tree and optimization of hemodynamics. Fibrinolysis is the golden standard in reperfusion therapy. In recent years, surgical thrombectomy is again the treatment of choice in selected patient due to advances in the systems for extracorporeal circulation and reanimation approach to complicated patients. Selection is provided by a specialized multidisciplinary team for treatment of PTE, which is known as PERT (Pulmonary Embolism Response Team). We present our own experience with surgical thrombectomy of pulmonary arteries in patients with acute pulmonary thromboembolism. 53 patients diagnosed with acute

pulmonary thromboembolism underwent surgery in the Department of Cardiosurgery at Tokuda Hospital Sofia during the period 2007-2017. Of those patients, 52.8% are male and 47.2% are female, and the average age of operated patients was 62.68 years (33-77 years). Five patients were with shock, while the rest 48 were with a trend toward aggravation of right ventricular dysfunction (high intermediate risk). Mortality was 5 patients, from whom two patients from the group with shock (40% mortality) and the other three patients from the group with high intermediate risk (6.25% mortality), as the overall mortality in the two groups was 9.4%. These results give us a reason to claim that surgical thrombectomy is an appropriate method of treatment in selected patients with acute pulmonary thromboembolism. Multidisciplinary approach to the choice of therapeutic approach forms the basis of good results.

Key words: pulmonary thromboembolism, surgical treatment, fibrinolysis, thrombus in transit, extracorporeal circulation, pulmonary embolism, cardiac arrest

Хирургичната тромбектомия при остър белодробен емболизъм е отдавна прилаган метод за лечение на това заболяване. Първата такава операция е извършена от Тренделенбург през 1872 г. Той прилага този метод на лечение при двама пациенти, но за съжаление, никой от тях не преживява повече от 37 часа. Първата успешна белодробна тромбектомия е извършена от Киршер през 1924 г. Това дава тласък и за 10 години са извършени повече от 300 такива операции, за съжаление, с по-малко от 10 оцелели. Естествено по това време екстракорпоралното кръвообращение все още не е било изобретено и операциите са се извършвали с отваряне на пулмоналната артерия, тромбектомия и нейното бързо зашиване, интервенция, съпроводена с масивна кръвозагуба. Поради тези резултати белодробната тромбектомия е изоставена. През 1932 г. Гибън (Gibbon) по време на своята хирургична резидентура наблюдава безпомощно смъртта на 32-годишна жена от белодробна емболия, това му дава нужния устрем да създаде впоследствие машината за екстракорпорална циркулация, лежаща в основата на съвременната кардиохирургия. През 1961 г. Куули (Cooley) извършва първата белодробна тромбектомия в условията на екстракорпорална циркулация (ЕКК). Първата успешна такава операция е извършена от Шарп (Sharp) една година по-късно. Поради много високия морталитет при тази процедура – от 16 до 64%, тя бива прилагана много

рядко през осемдесетте и деведесетте години. Развитието на машините за ЕКК и реанимационният подход при пациентите след белодробна тромбектомия отново вкара процедурата в препоръките за лечение на БТЕ. Хирургичната емболектомия се препоръчва дори и при хемодинамично стабилни пациенти с тежко деснокамерно обременяване, т.е. при пациенти с висок интермедиерен риск. В литературата се появиха проучвания с ранна смъртност при хирургично лечение на БТЕ в рамките на 6-29%. Takahashi и сътр. докладват 12,5% въртеболнична смъртност при 24 пациенти с хирургично лечение на остър БТЕ. Едни от най-добрите резултати в литературата са на Leacche и сътр., докладващи 6% смъртност при 47 оперирани пациенти. Въпреки че ранната смъртност е почти еквивалентна между пациентите, третирани медикаментозно, и тези с хирургична интервенция в дългосрочен план, хирургията демонстрира по-добри резултати по отношение на функционален статус, пулмонално налягане и деснокамерно обременяване. Метаанализ, включващ 56 проучвания от 1965 до 2015 г. с общо 1590 операции, показва смъртност от 26,3%, като 1/3 от пациентите са били с предоперативен сърдечен арест и 1/3 са със съпътстваща ЕКМО подкрепа. Всичко това показва значително подобряване на изхода от хирургичната емболектомия особено в центрове с голям брой такива операции. Големият обем създава възможност за оптимизи-

зиране на показанията, интраоперативната техника и постоперативната грижа за тези пациенти.

Основни индикации за процедурата са:

- Високорискови БТЕ с контраиндикации за системна фибринолиза
- Персистиращ форамен овале с тромбус ин транзит или парадоксална емболия
- Наличие на свободни тромби в десните сърдечни кухини
- Неуспешна предходна фибринолиза.

В съвременната клиничната практика лечението на острия белодробен тромбоемболизъм е екипна работа. Вземането на решенията за различните типове реперфузионна терапия се извършва индивидуално и е съобразено с клиничната картина и индивидуалните особености на всеки пациент. Оформянето на мултидисциплинарен екип от специалисти, т.нар. PERT (Pulmonary Embolism Response Team), включващ пулмолог, кардиолог, интервенционален кардиолог, кардиохирург, съдов хирург, специалист по образна диагностика, както и хематолог, има за цел подбор на оптимална реперфузионна стратегия при минимален риск за пациента.

За периода от 2007 до 2017 г. в кардиохирургичното отделение на Токуда Болница, София, бяха оперирани 53 пациенти с диагноза остра белодробна тромбоемболия. От тях 52.8% мъже и 47.2% жени, средната възраст на оперираните пациенти е 62,68 г. (33-77 г.). Петима пациенти бяха в шок, а останалите 48 с тенденция към изостряне на деснокамерната дисфункция (висок интермедиерен риск).

Таблица 1. Обща характеристика на пациентите, оперирани с остър БТЕ

Показател	Mean	Median	Min	Max
Възраст	62,68	65,00	33,00	77,00
BMI	31,09	31,00	19,50	46,87
ФИ	66,79	67,00	40,00	87,00
ЕКК	53,22	36,00	16,00	236,00
Кл Ао	2,78	0,00	0,00	38,00
Кървене	473,02	430,00	0,00	2000,00
Апаратна вентилация	15,19	8,00	2,00	124,00

Използвани съкращения: BMI – Body Mass Index, ФИ – фракция на изтласкване, ЕКК – време на екстракорпорална циркулация, Кл.Ао. – време на клипаж на аортата



Фиг. 1. Хирургична белодробна тромбектомия

Пациентите са оперирани в условията на ЕКК, без хипотермия. Съпътстващи процедури са извършени при 20 пациенти (при 8 пациенти е извършена тромбектомия от дясно предсърдие или дясна камера, при 4 пациенти е направена пластика на трикуспидалната клапа с ринг, при 6 пациенти – аортокоронарен байпас, един пациент аортно-клапно протезиране, при един пациент беше извършена дясна долна лобектомия поради кървене в трахеобронхиалното дърво и при един пациент е направено подсилване на стената на аортата с дакронова протеза, поради дилатация). От паци-

ентите със съпътстващи процедури при 7 е използван клампаж на аортата. При всички пациенти е използвана срединна стерното-мния като оперативен достъп, бикавална канюлация и тотален байпас. Pasrija предлага минимално инвазивен подход при хирургичното лечение на острия БТЕ, за оперативен достъп той използва горна парциална стерното-мния в трето междуреброе, като демонстрира еквивалентни резултати по отношение на смъртност и усложнения, но за сметка на увеличена продължителност на ЕКК (екстра-корпоралната циркулация) в групата на минимално инвазивната хирургия. Проф. Пицис предлага ендоскопски подход при пациент с тромбус ин транзит през дясна миниторакотомия, като единственото условие за този микрохирургичен подход е липсата на голям тромботичен товар в пулмоналните артерии. Известно е, че най-рисковият период от операцията при тази патология е въвеждането в анестезия, като тогава пациентите са с висок риск от сърдечен арест. След един подобен случай, наложил влизане в ЕКК по спешност, в Клиниката се прие протокол, при който преди въвеждане в анестезия пациентите се подготвят и покриват със стерилни чаршафи, готови за операция, като също се подготвя и обезвъздушава машината за ЕКК, по този начин при евентуален сърдечен арест и невъзможност за възстановяване на хемодинамиката се влиза в ЕКК възможно най-бързо. След влизане в ЕКК се извършва надлъжен разрез на трункус пулмоналис на 2 cm от пулмоналната клапа до перикарда и при нужда на артерия пулмоналис дextrа между аортата и горната празна вена. Оперативният достъп до съдовото русло на десния бял дроб се оптимизира значително с разрез на дясната артерия пулмоналис между аортата и горната празна вена, които се отпрепарират и между тях се поставя екартър,

този маньовър е безопасен и оптимизира резултата от тромбектомията. С помощта на щипка за жлъчни камъни и аспирация се евакуират тромботичните маси от пулмоналните артерии и техните разклонения. Съдовите достъпи се затварят с 4/0 или 5/0 проленов конец. В литературата има данни за подобряване на резултата и премахване на значителен тромботичен товар и при външно масажирание на белите дробове, както и ретроградна белодробна перфузия през пулмоналните вени, но тези техники не бяха използвани в нашата серия.

Инсуфлацията на CO_2 в оперативното поле по време на интервенцията намалява риска от въздушна емболия и подобрява функцията на дясната камера непосредствено след излизане от ЕКК. Въпреки всички действия за оптимизация на деснокамерната функция, тя остава основен проблем в ранния постоперативен период поради предоперативната ѝ дистензия. При 63,5% от пациентите непосредствено след операцията се налага инфузия с катехоламини и/или вазопресори. Следоперативното кървене не е особен проблем при тези пациенти и ревизии поради хеморагия не се наблюдават в групата. Смъртността е 5 пациенти, като 2-ма са в групата с шок (40% смъртност), а останалите трима в групата с висок интермедиерен риск (6,25% смъртност), общата смъртност за двете групи е 9,4%. При детайлно разглеждане на починалите пациенти прави впечатление, че:

- Двама от починалите пациенти са с хроничен БТЕ, при тях е приложено отстраняване само на пресните тромби, без да е извършена класическата дезоблитерация на пулмоналните артерии с циркулаторен арест и специален инструментариум.
- Разграничаването на СТЕРН (хронична тромбоемболична пулмонална артери-**

ална хипертония) от остра БТЕ е ключов момент и има пряко отношение към ранната смъртност.

- Един пациент почина от интрапулмонално кървене, наложило долна дясна лобектомия, в хода на оперативната интервенция. При този пациент за евакуация на тромботичен материал бяха използвани катетри на Фогарти. Тази техника се препоръчва ограничено в литературата поради високия риск от потенциално летални усложнения. След този случай катерър на Фогарти не беше използван при нито един пациент.
- Един пациент загина на 2-рия следоперативен ден от многоорганна недостатъчност в условията на ЕКМО, имплантирано поради невъзможност за излизане от ЕКК.
- Един пациент загина на 2-рия следоперативен ден след рецидив на БТЕ с картината на сърдечен арест, неповлиян от ресусцитация.

Въпреки многобройните проучвания и публикации по темата за видове лечение при БТЕ, един въпрос остава недобре проучен и това е поставянето на кава филтри. Препоръките за използването им насочват към индивидуален подход. Прави впечатление обаче широкото използване на кава филтри в сериите с оперирани пациенти. Поради икономически и логистични причини в нашата серия кава филтър беше поставен само при един пациент. Трябва да се отбележи, че в рамките на проучването имплантацията на кава филтър не се заплащаше от НЗОК, което впоследствие беше коригирано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирургичната тромбектомия като метод на лечение при острия белодробен емболи-

зъм е високоспециализирана, но много инвазивна процедура. Извършването ѝ изисква наличието на голям брой специалисти, ангажирани в предоперативната оценка, интра- и постоперативната грижа за пациентите с оглед оптимален следоперативен резултат. Към момента има данни за подобряване на резултатите и намаляване на смъртността при сериите с оперирани пациенти, като смъртността по литературни данни е в рамките на 3,5 до 9%. Това позволи на белодробната тромбектомия да се върне отново в препоръките за лечение на високорисков БТЕ. Подходящи пациенти за интервенцията са тези с високорисков БТЕ с контраиндикации за системна фибринолиза, персистиращ форамен овале с тромбус ин транзит или парадоксална емболия, наличие на свободни тромби в десните сърдечни кухини, неуспешна предходна фибринолиза с продължаваща хемодинамична нестабилност. Важно значение по отношение на смъртността има изключването на хронична тромбоемболична пулмонална артериална хипертония като подлежащо заболяване. Хирургичното лечение на хроничната тромбоемболична пулмонална артериална хипертония е свързано с дезоблитерация на пулмоналните артерии в периоди на циркулаторен арест и изисква специален инструментариум и специализиран екип. Подхождането към това заболяване като към остър БТЕ с екстракция само на пресните тромби, обикновено е свързано с летален изход в ранния следоперативен период. Решението за това какъв тип реперфузионна терапия трябва да се предприеме, е индивидуално и трябва да се вземе от екип, специализиран в лечението на БТЕ (PERT). Правилната преценка и изборът на лечение са в основата на добрите краткорочни и дългосрочни резултати.

Библиография

1. Стоева НЙ. Клинико-епидемиологични характеристики на белодробната емболия в зависимост от тромботичния товар. <http://hdl.handle.net/10861/1026>
 2. Българско Национално дружество по белодробни болести, Българско Национално дружество по кардиология. Консенсус на българската работна група "Диагноза и лечение на белодробен тромбоемболизъм". 2005.
 3. Белодробна хипертония & Белодробен тромбоемболизъм. Под ред. на Зл. Янкова. С., Артик-2001, 2008.
 4. Янкова Зл. Белодробен тромбоемболизъм – следклинично протичане и прогноза. Дисертационен труд, 1986.
 5. Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005; 129:1018-23.
 6. Sadaba JR, Greco E, Alvarez LA, et al. The surgical option in the management of acute pulmonary embolism. J Card Surg, 2008; 23:729-32.
 7. Takahashi H, Okada K, Matsumori M, et al. Aggressive surgical treatment of acute pulmonary embolism with circulatory collapse. Ann Thorac Surg, 2012; 94:785-91.
 8. Greelish JP, Leacche M, Solenkova NS, et al. Improved midterm outcomes for type A (central) pulmonary emboli treated surgically. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011; 142:1423-9.
 9. Kalra R, Bajaj NS, Arora P, et al. Surgical Embolectomy for Acute Pulmonary Embolism: Systematic Review.
 10. Pasrija C, Shah A, Sultanik E, et al. Minimally Invasive Surgical Pulmonary Embolectomy: A Potential Alternative to Conventional Sternotomy. Innovations (Phila), 2017; 12(6):406-410.
 11. Yavuz S, Toktas F, Goncu T, et al. Surgical embolectomy for acute massive pulmonary embolism. Int J Clin Exp Med, 2014; 7(12):5362-5375.
-

БЪБРЕЧНО ЗАСЯГАНЕ ПРИ БОЛЕСТ НА VON HIPPEL-LINDAU

М. Любомирова, И. Георгиева, Б. Богов

Клиника по нефрология, УМБАЛ „Александровска“, КВБ, МУ – София

Резюме. Болестта на Von Hippel-Lindau (VHL) е рядко генетично заболяване от групата на фамилните туморни синдроми, изявяващо се с полиорганна туморна и кистозна локализация. Унаследява се автозомно-доминантно, с честота 1/39 000-53 000. Клиничните изяви на болестта са полиорганни и са базирани на локализацията на туморните процеси. Бъбречното засягане най-често се проявява като: бъбречни кисти и бъбречноклетъчен карцином. Златният стандарт е генетичен анализ за доказване на генетичния дефект при положителна фамилност. Проследяването на пациентите изисква системно изследване на рисковите органи с ЯМР или СТ с контраст. Рутиният скрининг включва сонографско изследване на паренхимните органи. Представяме три случая на VHL, при които ултразвуковото изследване на бъбреците е насочващо за диагнозата. Терапевтичните стратегии днес включват различни по обем отворени хирургични интервенции и инвазивни манипулации, както и иновативна медикаментозна терапия.

Ключови думи: болест на Von Hippel-Lindau, бъбречни кисти, светлоклетъчен бъбречен тумор, терапевтични стратегии

VON HIPPEL-LINDAU DISEASE

M. Lubomirova, I. Georgieva, B. Bogov

*Clinic of Nephrology, University Hospital, Alexandrovsk, Medical University,
Department of Internal Diseases, Sofia*

Abstract. Von Hippel-Lindau (VHL) disease is a rare genetic disease from the group of familial tumor syndromes, manifested by multiple organ tumor and cystic localization. It is inherited in an autosomal dominant manner, having a frequency of 1/39,000-53,000. The disease clinical manifestations are polyorgan and based of the tumor localization. Renal involvement is most commonly manifested as renal cysts and renal cell carcinoma. The gold standard for diagnosis is a genetic analysis to prove a genetic defect in a positive family history. Follow-up of patients requires systematic examination of at-risk organs with contrast-enhanced MRI or CT. Routine scoring involves a sonographic examination of the parenchymal organs. Here, we present three cases of VHL, in which ultrasound of the kidneys was guiding for diagnosis. Therapeutic strategies today include a variety of open surgical interventions and invasive manipulations, as well as innovative drug therapy.

Key word: Von Hippel-Lindau disease, renal cysts, renal cell carcinoma, treatment

Болестта на Von Hippel-Lindau е рядко генетично заболяване от групата на фамилните туморни синдроми, изявяващо се с полиорганна туморна и кистозна локализация. Офталмологът Eugene von Hippel през 1911 г. за първи път описва случаи на двустранни ангиоми на ретината. През 1926 г. патоанатомът Arvind Lindau идентифицира по-честото възникване на ретинални ангиоми и церебе-

ларни хемангиобластоми в рамките на един синдром [1, 2, 3]. Болестта на Von Hippel-Lindau се унаследява автозомно-доминантно, като честотата е 1/39 000-53 000. Заболяването има висока пенетрантност и променлива експресия и се свързва с инактивиране на тумор-супресорен ген, идентифициран през 1993 г. в късото рамо на хромозома 3. В патогенезата на болестта ключов е VHL ген

[1-11]. Заболяването е с висока пенетрантност – над 90% от пациентите развиват характерната клинична картина до 65-годишна възраст [8-11]. Средната възраст при поставяне на диагнозата е 26 години. Средната продължителност на живота е 52 години, като през последните години, след въвеждането на специфични терапии, продължителността се увеличава. За удобство в клиничната практика са определени следните фенотипове на болестта на Von Hippel-Lindau, базирани на органното ангажиране [1-2]:

- *VHL type 1* – нисък риск за развитието на феохромоцитом; склонност към развитие на хемангиобластоми на ЦНС и ретината, бъбречни тумори, панкреасни кисти (разнородни подлежащи мутации – делеции, инсерции, missense мутации и др.)
- *VHL type 2* – висок риск от развитие на феохромоцитом (най-често подлежащи missense мутации):
 - *VHL type 2a* – висок риск от развитие на феохромоцитом, нисък риск за светлоклетъчен бъбречен карцином;
 - *VHL type 2b* – висок риск от развитие на феохромоцитом и на светлоклетъчен бъбречен карцином;
 - *VHL type 2c* – висок риск за развитие единствено на феохромоцитом – фамилен феохромоцитом.

Клиничните изяви на болестта са полиорганни и са базирани на локализацията на туморните процеси, които най-често са: хемангиобластоми на мозъка, ретината и гръбначния мозък, бъбречни кисти и бъбречноклетъчен карцином; феохромоцитом; кисти на панкреаса; серозни цистаденоми и невроендокринни тумори на панкреаса; кистозни лезии и туморни процеси в тестисите и епидидима; тумори на ендолимфатичния сак – endolymphatic sac tumor (ELST).

ДИАГНОЗА

Златният стандарт е генетичен анализ за доказване на генетичния дефект при положителна фамиленост. Но днес са разработени критерии за поставяне на диагнозата на ба-

зата на образнодиагностични находки, които могат да се обобщят по следния начин:

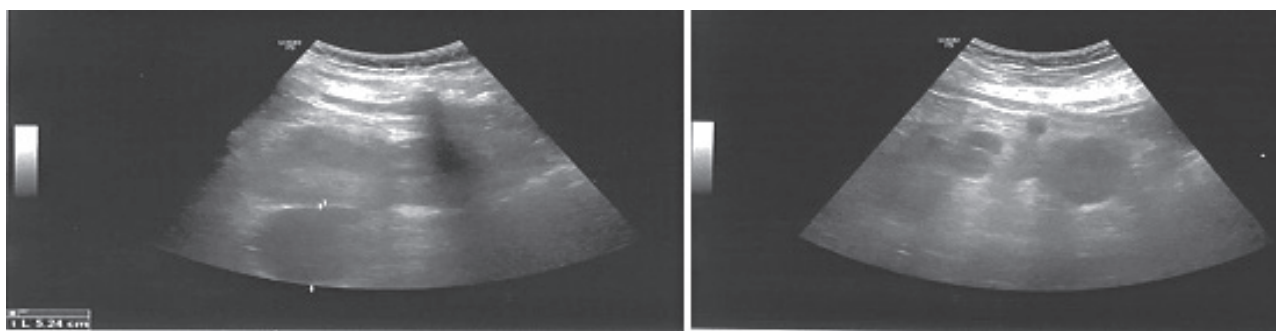
1. Пациент с фамилен анамнез за болест на VHL и поне 1 от характерните за заболяването тумори (ретинални хемангиобластоми, ЦНС хемангиобластоми, светлоклетъчни бъбречни карциноми, панкреасни невроендокринни тумори, тумори на ендолимфатичния сак);
2. При наличието на > 2 ангиома на ретината;
3. При наличието на 1 ретинален или ЦНС хемангиобластом и поне 1 от характерните VHL-асоциирани висцерални тумори, с изключение на кисти на бъбреците и епидидима, които са чести в общата популация.

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

Мъж на 43 г. е приет в Клиниката с макроскопска безболкова хематурия, нормална бъбречна функция, без белези на възпалителен процес на отделителната система. По анамнеза има епизоди на безболкова хематурия от предходните 5 години. Направени са два СТ с контраст, със заключение – кисти на бъбреците и ангиомиолипом. От направения УЗ на отделителната система – бъбреците са с нормални размери и структура, но се визуализират двустранни бъбречни кисти без белези на атипизъм – аехогенни, с гладки стени, без септи и калцификати. Няма убедителни данни за активно или старо кървене в кистите (фиг. 1 А, Б).

Освен описаните кисти се видяха и лезии с паренхимна плътност, суспектни за туморни образувания, при които доплеровото изследване показва данни за атипично кръвоснабдяване (фиг. 2, 3).

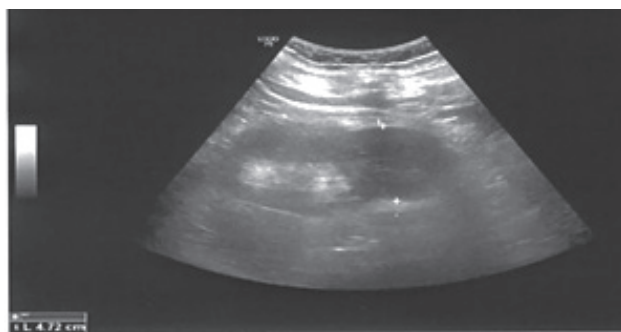
Описаната ултразвукова находка насочи към болестта на Von Hippel-Lindau и мотивира назначаване на ЯМР на цяло тяло – фиг. 4. От ЯМР се доказаха освен бъбречни кисти и лезии, суспектни за светлоклетъчен карцином, кистаденом на панкреаса и панкреасни кисти, двустранно хиперваскуларни нодули в церебелум двустранно, пиални ангиоми в лумбалния отдел – находки, които потвърждават диагнозата болест на Von Hippel-Lindau, дори и без генетично изследване.



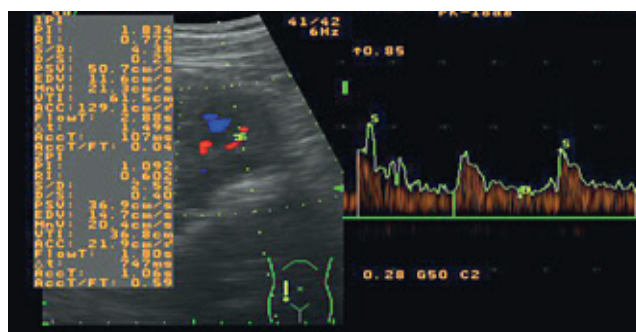
А.

Б.

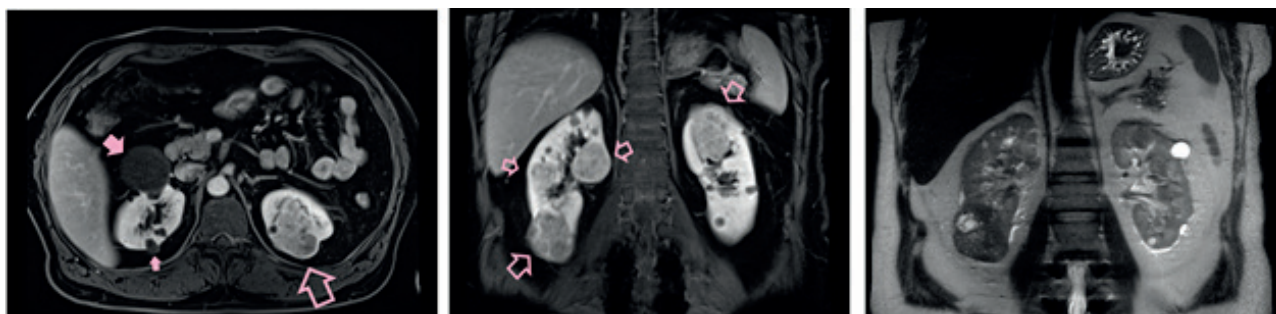
Фиг. 1. Бъбреци – двустранно прости кисти. А. Десен бъбрек – голяма паренхимна киста. Ляв бъбрек – множество разнокалибровени паренхимни кисти и парапиелонни кисти



Фиг. 2. Ляв бъбрек – голяма, добре отграничена, хетерогенна формация с паренхимна плътност



Фиг. 3. Доплерово изследване на формацията на левия бъбрек – пулсов доплер в хетерогенната лезия – данни за локално кръвоснабдяване



* дебелият стрелки сочат бъбречните туморни лезии, които са двустранни, малката стрелка обозначава бъбречни кисти

**ЯМР – направена от М. Беянова, Д. Златарева, М. Любомирова, М. Крупев, Б. Богов, В. Хаджидеков, Катедра по образна диагностика, МУ – София [13]

Фиг. 4. ЯМР на бъбреците – паренхимни лезии, suspectни за светлоклетъчен карцином на бъбреците

ОБСЪЖДАНЕ

Бъбречното засягане е често и има отношение към прогнозата на болестта. Бъбречните кисти най-често са двустранни и множествени, като се откриват в 50-75% от случаите. Могат да бъдат прости кисти, без белези за атипизъм при ехографското изследване, и атипични кисти, които комбинират кистични и паренхимни компоненти. Атипичните кисти при ехографско изследване са с нееднородна структура, могат да имат плътна и неравна стена с калцификации и септи, могат да кървят, да имат белези на некроза в паренхимните компоненти. Атипичните кисти са предшественици на бъбречноклетъчния карцином и изискват внимателно проследяване или операция, в зависимост от степента на съмнение за бъбречноклетъчен карцином (ccRC). Диагнозата се поставя с B-mode ехография, при необходимост – с доплерово изследване за патологична неоангиогенеза. Контраст-усилената ехография е подходяща за наблюдение и диагностика на съмнителните за малигнена трансформация кисти. Златният стандарт за диагностиката на злокачествено израждащите се кисти е КАТ с контраст или ЯМР. Проследяването на простите безсимптомни кисти най-често е чрез ехографско изследване. Втората по честота бъбречна изява на болестта на VHL е светлоклетъчният карцином на бъбреците (ccRCT), който се доказва при 28-45% от случаите. Туморите са една от основните причини за болестност и смъртност. Те се изявяват клинично в по-млада възраст – 30-40 г., в сравнение със спорадични форми на бъбречния светлоклетъчен карцином. Клиничната изява най-често е макроскопска, безболкова хематурия, постоянна безсимптомна еритроцитурия, чести инфекции, необясним анемичен синдром, тромбоза на бъбречната вена с болки в съответния бъбрек, неясен постоянен фебрилитет, консумативен синдром, които не са свързани с възпалителен процес. В бъбрека може да има освен макроскопски видимите и мно-

жество микроскопски фокуси на малигнена дегенерация. ccRCT често се проявява като мултицентрична и двустранна паренхимна бъбречна маса или като сложна кистозна маса с паренхимни възли и плътни септи. Кръвоснабдяването на туморните лезии е по типа на неоангиогенезата и често е хиповаскуларно. Златният стандарт в диагностиката е СТ с контраст или ЯМР. ЯМР е алтернатива на СТ за пациенти с нарушена бъбречна функция и за намаляване на радиационната експозиция. Сонографията, особено контраст-усилената ехография при болни с трайно влошена бъбречна функция, е алтернативен метод за проследяване на туморните лезии в бъбреците [1, 2, 12-13]. Информацията, която тя дава, може да не е категорична, но да насочва и да мотивира назначаване на други образни изследвания с контраст, които да дадат окончателната диагноза и да могат да са база за назначаване на специфично лечение и последващо проследяване.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Активното наблюдение на туморовидните лезии в бъбреците е задължително. Целта е да се предотврати метастазирането на туморите и да се запази и протектира бъбречната функция. Това, което е характерно за бъбречните карциноми при VHL, е, че те нарастват бавно. Обичайно са малки тумори (< 3 cm) и са с нисък риск от метастазиране. Прагът за хирургична интервенция са тумори с размер > 3-4 cm. По-дългата преживяемост на пациентите днес, в резултат на новите инвазивни техники за лечение и медикаментозната терапия, увеличава вероятността от развитие на множество ccRCC и други последствия от заболяването. Съобщава се за рецидив и преживяемост около 76% за 5-годишен период и 20% – след 8-ата година. Наблюдението на болните с VHL задължително е системно, не се следят само бъбреците, следят се ЦНС, очите и другите паренхимни органи, дори и при липса на манифестни клинични симптоми.

Библиография

1. Frantzen C, Klasson TD, Links TP, Giles RH. Von Hippel-Lindau Syndrome. 2000 May 17 [updated 2015 Aug 6]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1463/> Citation on PubMed
2. Ganeshan D, Menias CO, Pickhardt PJ et al. Tumors in von Hippel-Lindau Syndrome: From Head to Toe-Comprehensive State-of-the-Art Review. Radiographics. 2018 May-Jun;38(3):849-866.
3. Kaelin WG. Von Hippel-Lindau disease. Annu Rev Pathol. 2007;2:145-73.
4. Lonser RR, Glenn GM, Walther M et al. Von Hippel-Lindau disease. Lancet. 2003 Jun 14;361(9374):2059-67.
5. Maher ER, Neumann HP, Richard S. Von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. Eur J Hum Genet. 2011;19(6):617-23.
6. Richard S, Graff J, Lindau J, Resche F. Von Hippel-Lindau disease. Lancet. 2004;363(9416):1231-4.
7. Shehata BM, Stockwell CA, Castellano-Sanchez AA et al. Von Hippel-Lindau (VHL) disease: an update on the clinico-pathologic and genetic aspects. Adv Anat Pathol. 2008;15(3):165-71.
8. Shuin T, Yamasaki I, Tamura K et al. Von Hippel-Lindau disease: molecular pathological basis, clinical criteria, genetic testing, clinical features of tumors and treatment. Jpn J Clin Oncol. 2006;36(6):337-43.
9. Champion KJ, Guinea M, Dammai V, Hsu T. Endothelial function of von Hippel-Lindau tumor suppressor gene: control of fibroblast growth factor receptor signaling. Cancer Res. 2008;68(12):4649-57.
10. Von Hippel-Lindau Syndrome overview. American Society of Clinical Oncology. Cancer.net Editorial Board April 2013. Available at <http://www.cancer.net/cancer-types/von-hippel-lindau-syndrome>
11. Nordstrom-O'Brien M, Van der Luijt RB, van Rooijen E et al. Genetic analysis of von Hippel-Lindau disease. Hum Mutat. 2010;31(5):521-37.
12. Цочева-Рангелова Т. Контраст-усилена ехография на бъбречни тумори, дисертационен труд, 2016 г.
13. Belyanova M, Zlatareva D, Lubomirova M et al. MRI in von Hippel-Lindau disease – three clinical cases. Rentgenol Radiol, 2020,59(1),68-74.
14. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. Eur Urol 2015;67:913-24.
15. Gao Y, Liang P, Yu X et al. Microwave treatment of renal cell carcinoma adjacent to renal sinus. Eur J Radiol 2016;85:2083-9.
16. Tanagho YS, Bhayani SB, Kim EH, Figenshau RS. Renal cryoablation versus robot-assisted partial nephrectomy: Washington University long-term experience. J Endourol 2013;27:1477-86.
17. Lo SS, Fakiris AJ, Chang EL et al. Stereotactic body radiation therapy: a novel treatment modality. Nat Rev Clin Oncol 2010;7:44-54.
18. Hsieh JJ, Chen D, Wang PI et al. Genomic biomarkers of a randomized trial comparing first-line everolimus and sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. Eur Urol 2017;71:405-14.
19. Chen W, Hill H, Christie A et al. Targeting renal cell carcinoma with a HIF-2 antagonist. Nature 2016;539:112-7.
20. Cho H, Du X, Rizzi JP et al. On-target efficacy of a HIF-2alpha antagonist in preclinical kidney cancer models. Nature 2016;539:107-11.
21. Choueiri TK, Escudier B, Powles T et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016;17:917-27. doi:10.1016/S1470-2045(16)30107-3.

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Мила Любомирова, дм
Клиника по нефрология
УМБАЛ "Александровска"
ул. "Св. Г. Софийски" № 1
1431 София
тел: 0888648515
e-mail: MLjubomirova@yahoo.com

Address for correspondence:

Assoc. prof. Mila Lubomirova, MD
Clinic of Nephrology
UMHAT "Alexandrovskia"
1 Sv. Georgi Sofiiski
Bg – 1431 Sofia
tel.: +359 888648515
e-mail: MLjubomirova@yahoo.com

СЛУЧАЙ НА ГОЛЯМА ОДОНТОГЕННА КЕРАТОКИСТА, ОБХВАЩАЩА ПОЛОВИНАТА ДОЛНА ЧЕЛЮСТ

Р. Цолов¹, Г. Йорданов², М. Христамян-Цилев³

¹Катедра „Лицево-челюстна хирургия“, УМБАЛ „Свети Георги“, МУ – Пловдив

²Катедра „Образна диагностика, дентална алергология и физиотерапия“, Факултет по дентална медицина, МУ – Пловдив,

³Катедра „Епидемиология и медицина на бедствените ситуации“, Факултет по обществено здраве, МУ – Пловдив

Резюме. Одонтогенната кератокиста (ОКК) е киста от зъбен произход с агресивно клинично поведение, включително висока честота на рецидиви. ОКК е известна със склонността си да нахлува в съседните тъкани, включително костите. Това показва бърз растеж и може да нарасне до голям размер, включващ и част от костна челюст. Описан е случай на голяма ОКК в задната част на мандибуларната кост. Представяме случай на мъж на 20 години, насочен за лечение по спешност в Клиниката по лицево-челюстна хирургия на УМБАЛ "Св. Георги" – Пловдив, с лицева асиметрия, дължаща се на оток около долната челюст вляво. Предоперативно е назначена компютърна томография на глава, на която се установи нееднородна течено-газова колекция в областта на ляв ангулус мандибуле и част от тялото и рамус мандибуле вляво. На първи етап на лечение е извършена декомпресия на формацията на долната челюст с поставяне на тръбен дренаж за промивки в продължение на 2 месеца. След намаляване на обема на формацията се премина към нейното оперативно отстраняване, заедно с екстракцията на 36-и и 37-и зъб, които пациентът категорично отказва да лекува ендодонтски предоперативно. Интраоперативно се верифицира лезията на корените на 36-и и 37-и зъб и се екстрахира също ротираният 38-и зъб.

Ключови думи: киста на долна челюст, оперативно отстраняване, одонтогенна кератокиста, обемна формация, абсцес

A CASE OF A LARGE ODONTOGENIC KERATOCYST COVERING HALF OF THE LOWER JAW

R. Tsolov¹, G. Yordanov², M. Hristamyan-Cilev³

¹Clinic of Maxillofacial Surgery, "Sv. Georgi", University Hospital – Plovdiv

²Department of Allergology, Physiotherapy and Clinical radiology, Faculty of Dental Medicine, Medical University – Plovdiv

³Department of Epidemiology and Disaster Medicine, Faculty of Public Health, Medical University – Plovdiv

Abstract. The odontogenic keratocyst (OKC) is a cyst of dental origin with aggressive clinical behavior, including high recurrence rates. OKC is known for its tendency to invade adjacent tissues, including bone tissues. The cyst shows rapid growth tendencies and can grow to a large size, involving most of the jawbone. This article reports a case of a large OKC in the posterior mandibular region. We present a case of a 20-year-old male patient, referred for emergency treatment at the clinic of maxillofacial surgery of UMHA St George, Plovdiv, Bulgaria, with facial asymmetry due to swelling around the left mandibular bone. Preoperatively, a computed tomography of the head was performed, which revealed the presence of a non-uniform liquid-gas collection in the area of the left mandibular angle, also affecting part of the body and ramus. In the first stage of treatment, decompression of the formation was performed by placing an outer tubular drainage for 2 months. After reduction of the volume, the formation was surgically removed, and teeth 36 and 37, which the patient categorically refused to treat endodontically preoperatively, were extracted. The root lesion of the affected teeth was verified intraoperatively and the rotated tooth 38 was also extracted.

Key words: mandibular, surgical removal, odontogenic keratocyst, volume formation, abscess

ВЪВЕДЕНИЕ

Кистите на челюстта са приблизително 17% от вътреоралната патология (1). Периапичната киста е най-често срещаният вид одонтогенна киста, последвана от зъбни и ОКК (2, 3). Те най-често се появяват през второто и третото десетилетие на живота и показват лека предразположеност при мъжкия пол.

Най-новата класификация на СЗО (4) категоризира ОКК като развиваща се, невъзпалителна одонтогенна киста, която възниква от клетъчните останки на зъбната ламина. Харинг и др. най-добре характеризират тази киста, като заявяват, че след тридесет години проучване въпроси, свързани с хистогенезата, патогенезата, хистологията, високата честота на рецидивите и неопластичния потенциал на ОКК, все още се обсъждат.

ОПИСАНИЕ НА СЛУЧАЯ

Представяме случай на мъж на 20 години, насочен за лечение по спешност в Клиниката по лицево-челюстна хирургия, с лицева асиметрия, дължаща се на оток около долната челюст, вляво. На пациента е направена ортопантомография, на която се установи голяма сянка, обхващаща молари 36-и и 37-и, ъгъла на долната челюст вляво, мъдрец, който е в атипична позиция, и сянката, продължаваща към клона на долната челюст, вляво. Пациентът съобщава, че му е взема-

на биопсия. След хистологично изследване е установено, че материалът представлява изцяло фиброзна тъкан с хиперемия, мукоиден оток, кръглоклетъчна възпалителна реакция, единични гигантски многоядрени клетки тип чуждо тяло и костни фрагменти. Морфологичната находка насочва към репаративен гранулом. Предоперативно е назначена компютърна томография на главата, на която се установи нееднородна течено-газова колекция в областта на ляв ангулус мандибуле и част от тялото и рамус мандибуле вляво. Находката се разполага в областта на спонгиозата на костта. Костта се представя силно разширена в областта с изтънена компакта. Наблюдава се дефект на компактата, корените на 36-и и 37-и зъб са лизирани, а 38-и зъб се представя изместен латерално и проксимално – изглежда ротиран. Има данни за абсцес на лява мандибула с лиза на преднолатерален контур на костта на зъби. На първи етап на лечение е извършена декомпресия на формацията на долната челюст с поставяне на тръбен дрен за промивки в продължение на 2 месеца. След намаляване на обема на формацията се премина към нейното оперативно отстраняване, заедно с екстракцията на 36-и и 37-и зъб, които пациентът категорично отказва да лекува ендодонтски предоперативно. Интраоперативно се верифицира лезията на корените на 36-ти и 37-ми зъби и се екстрахира също ротираният 38-и зъб.



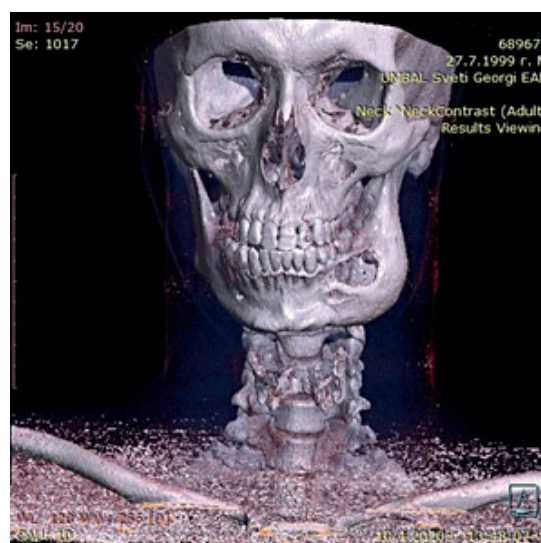
Фиг. 1. Панорамна графия преди декомпресията



Фиг. 2. Графия след декомпресията



Фиг. 3. Скенер



Фиг. 4. Скенер с реконструкция



Фиг. 5. Екстрахиран лизирани зъби

ОБСЪЖДАНЕ

По-голямата част от пациентите са във възрастовите граници от 20-29 г. и 40-59 г., но са съобщени случаи от 5 до 80 г. (6). Разпределението между половете варира от равенство между мъже и жени до съотношението 1,6:1 (7). ОКК могат да се появят във всяка част на горната и долната челюст, често са в челюстта, под ъгъла на челюстта и рамуса (8). Рентгенологично ОКК присъства предимно като еднослойна радиолуценция, с добре развити склеротични граници. Множеството

кератокисти често се асоциират със синдрома на бифид-реброто на базалния клетъчен невус (синдром на Горлин) (10).

Одонтогенните кератокисти са значими клинични образувания поради склонността си към рецидиви и агресивно поведение. Известно е, че тези кисти имат висок рецидив, вариращ между 13 и 60% (11).

Пълното хирургично отстраняване на ОКК е избор на лечението. Справка за различните модалности може да се направи при Voorsmit и Stoelinga, които препоръчват множество хирургични подходи със и без използване на фиксиращото решение на Carnoy. Разтворът на Carnoy е ефективен за намаляване на честотата на рецидивите, когато пациентите са били проследявани в продължение на две години (12). Други изследователи се застъпват за марсупиализация и резекция на по-агресивните кисти, които са склонни да перфорират букалната и езичната кост (13).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одонтогенната кератокиста се лекува като всеки друг локално агресивен доброкачествен тумор. Важно е да се уверим, че хирургът по същество изпраща малки пар-

ченца околна нормална кост за хистопатологично изследване, заедно с изрязания образец. Необходимо е пациентът да бъде проследяван поне пет-шест години, за да се изключи рецидив. Поставянето на реконструкционна плоча веднага след изрязването помага за поддържане на нормална функционална анатомия, ако се планира

окончателно възстановяване на по-късен етап от живота.

Благодарности

Статията се публикува с подкрепата на Министерството на образованието и науката на Република България (Национална програма „Млади учени и пост-докторанти“).

Библиография

1. Shafer WG, Hine MK, Levy BM. Cysts and tumours of odontogenic origin. In: A textbook of oral pathology. Philadelphia: Saunders, 1983;261.
2. Bremerich A, Kreidler J, Kampmeier J. Multiple occurrence of odontogenic keratocysts. Case report. Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir 1988;12(5): 376-9.
3. Daley TE, Wysocki GP. New developments in selected cysts of the jaws. J Can Dent Assoc 1997;63(7):526-7,530-2.
4. Haring JI, Van Dis ML. Odontogenic keratocysts; a clinical, radiographic and histopathologic study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1988;66:145-53.
5. Hjorting-Hansen E, Andreasen JO, Robinson LH. A study of odontogenic cysts with special reference to location of keratocysts. Br J Oral Surg 1969;7:15-23.
6. Brondum N, Jensen VJ. Recurrence of keratocysts and decompression treatment. A long-term follow-up of fortyfour cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1991;72:265-69.
7. El-Hajj G, Anneroth G. Odontogenic keratocysts – a retrospective clinical and histological study. Int J Oral Maxillofac Surg 1996;25:124-29.
8. Forssell K. The primordial cyst: a clinical and radiographic study (Thesis). Proc Finn Dent Soc 1980;76:129-74.
9. Chen C-H, Lin C-C. Clinical and histopathological study of the odontogenic keratocyst: a follow-up study of 16 cases. Kaohsiung J Med Sci 1986;2:601-07.
10. Woolgar JA, Rippin JW, Browne RM. A comparative study of the clinical and histological features of recurrent and nonrecurrent odontogenic keratocysts. J Oral Pathol 1987;16:124-28.
11. Browne RM. The odontogenic keratocyst – clinical aspects. Br Dent J 1970;128:225-31.
12. Voorsmit RACA, Stoelinga PJW, van Haelst UJGM. The management of keratocysts. J Maxillofac Surg 1981;9:228-36.
13. Irvine GH, Bowerman JE. Mandibular keratocyst: Surgical management. Br J Oral Maxillofac Surg 1985;23:203-9.

Адрес за кореспонденция:

д-р Р. Цолов
Катедра „Лицево-челюстна хирургия“
УМБАЛ „Свети Георги“
МУ – Пловдив
e-mail: dr.rosentsolov@gmail.com

Address for correspondence:

R. Tsolov, MD
Clinic of Maxillofacial Surgery
“Sv. Georgi”, University Hospital
MU – Plovdiv
e-mail: dr.rosentsolov@gmail.com

ПАЦИЕНТ С НЕЯСНО ФЕБРИЛНО СЪСТОЯНИЕ. КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Б. Богов¹, Р. Филев¹, Т. Томов²

¹Клиника по нефрология, УМБАЛ „Александровска“, КВБ, МУ – София

²Отделение по инфекциозни болести, УМБАЛ „Александровска“ – София

Резюме. Мъж на 68 години с автозомно-доминантна поликистозна болест и с терминална бъбречна недостатъчност, на хронично диализно лечение, постъпва в Клиниката за диагностично уточняване на фебрилно-интоксикационен синдром с давност от около 1 година. Незадоволителен ефект от приложените антибиотични курсове. От проведената КТ с контрастно усилване – с данни за активност на ехинококови кисти в черния дроб, което се потвърди и лабораторно след серологично изследване за IgG ELISA. Въпреки че впоследствие е започната и противопаразитна терапия с Albendazole, не е постигнат ефект по отношение на фебрилитета. Проведеният PET-CT доказва усиlena метаболитна активност на област, която е локализирана на прехода сигма-ректум, както и данни за дивертикулоза. При пациента се проведе пореден антибиотичен курс с цефалоспорици, като фебрилитетът отзвуча и в продължение на близо 1 година не е регистриран отново.

Ключови думи: фебрилитет, ехинококоза, дивертикулоза, аденом, полип, КТ, PET-CT

CLINICAL CASE OF A PATIENT WITH FEVERS OF UNKNOWN ORIGIN

B. Bogov¹, R. Filev¹, T. Tomov²

¹Clinic of Nephrology, University Hospital “Alexandrovskia”, DID, MU – Sofia

²Department of Infectious Diseases, University Hospital “Alexandrovskia” – Sofia

Abstract. A 68-year-old man with autosomal dominant polycystic disease and end-stage renal disease, on chronic dialysis treatment, was admitted to the clinic for diagnostic clarification of toxoinfectious syndrome from 1 year. There was an unsatisfactory effect of the applied antibiotic courses. From the contrast-enhanced CT scan was found activity from echinococcal cysts in the liver, which was confirmed with laboratory tests – a serological test for IgG ELISA. Although antiparasitic therapy with Albendazole was subsequently initiated, no effect on fever was achieved. The performed PET-CT proved enhanced metabolic activity in an area that is localized at the sigma–rectum transition, as well as evidence of diverticulosis. The patient underwent another course of antibiotics with cephalosporins, and the fever subsided and was not registered again for almost 1 year.

Key words: fever, echinococcosis, diverticulosis, adenoma, polyp, scanner, PET-CT

ВЪВЕДЕНИЕ

Ехинококозата е една от най-разпространените зоонози в световен мащаб [1]. Тя е част от ендемична зона в много географски региони като Централна Азия, Африка, Южна Америка и Австралия [2]. Фокусът на това заболяване е в региони с нисък социално-икономически статус, с ниски хигиенни норми и близък контакт между хората и животните [3].

Ехинококозата, известна още като “кучешка тения”, е заболяване, при което човекът не е краен гостоприемник, а такъв, при когото има отклоняване от нормалния цикъл на паразита и попадане в човешкия организъм, което може да се определи по-скоро като инцидентно [4]. Попадайки в организма на човека, *Echinococcus granulosus* може да се открие във всеки орган, но най-често се открива в

черния дроб (70-80%), белите дробове (20%) и по-рядко в сърцето, бъбреците, слезката и дори в нервната система [5]. Характерно е, че заболяването може да остане асимптомно за дълъг период от време, а първите прояви да съвпадат с увеличаване на размера на някоя киста и последващо притискане от нея на околни структури и/или органи или е в резултат на възпалителен процес [6]. Диагнозата се поставя чрез образни изследвания [7] или серология [8]. От гледна точка на серологията златен стандарт остава изследване чрез ELISA, докато от страна на образната диагностика има развита класификация, по която самите кисти се стадират и подразделят на активни, с преходна активност и инактивирани, като се използват три допълващи се образни метода – ултразвуково изследване, магнитнорезонансна томография и компютър-томографско изследване (снимка 1).

Поради комплексността на случая внимание заслужава и интерпретация на диагностицираните полипи в дебелото черво, както и на дивертикулозата като заболяване. Аденомът е полип, съставен от тъкан, която много прилича на нормалната лигавица на дебелото черво, въпреки че микроскопски показва известни различия по няколко важни критерия. В някои случаи аденомът може да се разглежда като преканцероза и на по-късен етап да малигнизира, от което следва, че при тези пациенти е необходимо проследяване в динамика във времето [9]. Мутациите в определени гени могат да накарат клетките да продължат да се делят, дори когато нови клетки не са необходими, и именно това е механизъм, по който в дебелото черво и ректума този нерегулиран растеж може да доведе до образуване на полипи. Накратко, важи следното правило: "Почти всички колоректални ракови заболявания, които се развиват, започват като полипи" и ето защо е необходимо премахването на всички новооткрити такива по време на провеждането на фиброколоноскопия (ФКС) [11].

Дивертикулитът е заболяване, при което има малки, изпъкнали „торбички“, които могат да

се образуват в лигавицата на храносмилателната система. Те се намират най-често в долната част на дебелото черво. Най-честият симптом на дивертикулит е остра болка, подобна на спазми, обикновено от лявата страна на долната част на корема. Други симптоми могат да включват треска и студени тръпки, гадене, повръщане и запек или диария.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Касае се за мъж на 68 години, който постъпва за диагностика и лечение в Клиниката по нефрология на УМБАЛ „Александровска“, след като от около 6 месеца е бил с продължителен фебрилитет, често до около 39° C. Токсико-инфекциозният синдром е и с консумативен елемент, съобщава за редукция на тегло до около 8 kg. През последните 1-2 месеца е имал кратки епизоди на тежест след нахранване и промяна в консистенцията и честотата на дефекациите. Поради тези данни пациентът е провел многократни антибиотични курсове, без да е отчетен задоволителен ефект от тях. Проведени са многократни лабораторни изследвания за различни паразитози, зоознози, както и за специфичен процес, които са били негативни. Пациентът е с автозомно-доминантна бъбречна поликистозна болест, като от 10 години е на хронично диализно лечение. С дългогодишна артериална хипертония, медикаментозно контролируема.

Важен анамнестичен факт е негово дълго-временно пребиваване в Африка, където е преболедувал от малария. Преди да бъде хоспитализиран в Клиниката, пациентът е повторил лабораторните тестове за малария, които са били отрицателни. По време на пролежаването му всички лабораторни резултати от микробиологични изследвания, включително и хемокултури, са останали без бактериален растеж. След клинично обсъждане се прецени необходимостта от провеждане на КТ с контрастно усилване, с готовност за провеждане на диализна процедура след изследването. Заключениеето от образното изследване беше, че на фона на

видимата мултикистоза, във втори, трети и пети чернодробен сегмент вероятно има девитализирани паразитни кисти. Това наложи допълнителни серологични изследвания (IgG ELISA), като резултатът беше положителен. Консултиран е с паразитолог и е започнато лечение с Албендазол. Важно е да се отбележи, че пациентът отрече близък контакт с животни през последните години.

За период от 1 месец не бе отчетен положителен резултат от провежданото лечение по отношение на фебрилно-интоксикационния синдром. Субфебрилните и фебрилните прояви останаха да доминират, като допълнително се появиха диспептични симптоми – гадене, повръщане, постоянна коремна болка и тежест. Проведените лабораторни изследвания показаха покачване на чернодробните ензими в сравнение с предходните изследвания, което наложи прекратяване на лечението с Албендазол. Поредното клинично обсъждане насочи пациента за извършване на PET/CT. Изследването доказва наличие на киста в 3-ти сегмент на черния дроб, с повишена пристенна метаболитна активност, като подобна метаболитна активност, но фокално

проявена, има и на прехода ректум-сигма с най-висока вероятност това да се дължи на полип. Допълнително се установи и наличие на дивертикулоза. Данните от PET/CT изследването, клиничните и лабораторни резултати и обсъждането изградиха като работна диагноза бактериален възпалителен процес, ангажиращ дебелото черво и кистата в черния дроб. Започна се продължителен цефалоспоринов антибиотичен курс на лечение, чрез който се постигна период от над 1 седмица без фебрилни прояви, след което пациентът се насочи към гастроентерологична клиника с цел доуточняване на клиничното състояние, проследяване на чернодробните кисти и провеждане на ФКС. Допълнителните изследвания доказаха ремисия на паразитните кисти. Впоследствие се отстраниха ендоскопски 3 полипа, които от патохистологичното изследване са с данни за бенингнен строеж. Продължено беше антибиотичното лечение и хигиенно-диетичния режим.

Резултатът година по-късно е спокоен афебрилен период от около 1 година и без лабораторни данни за паразитна активност.

Лабораторни изследвания

Таблица 1. Стойности на хемоглобина

Година	2019	2019	2019	2019	2020	2020*	2020	2020	2020
Месец	09	10	11	12	01	02*	03	04	05
Hb	124	115	117	114	104	100*	110	116	110

*изследването е в месеца на отстраняване на полипите

Таблица 2. Стойности на левкоцитите

Година	2019	2019	2019	2019	2020	2020*	2020	2020	2020
Месец	09	10	11	12	01	02*	03	04	05
Leuc	6.7	9.3	7.2	8.4	8.2	10.6*	6.3	8,4	8,2

*изследването е в месеца на отстраняване на полипите

Таблица 3. Стойности на тромбоцитите

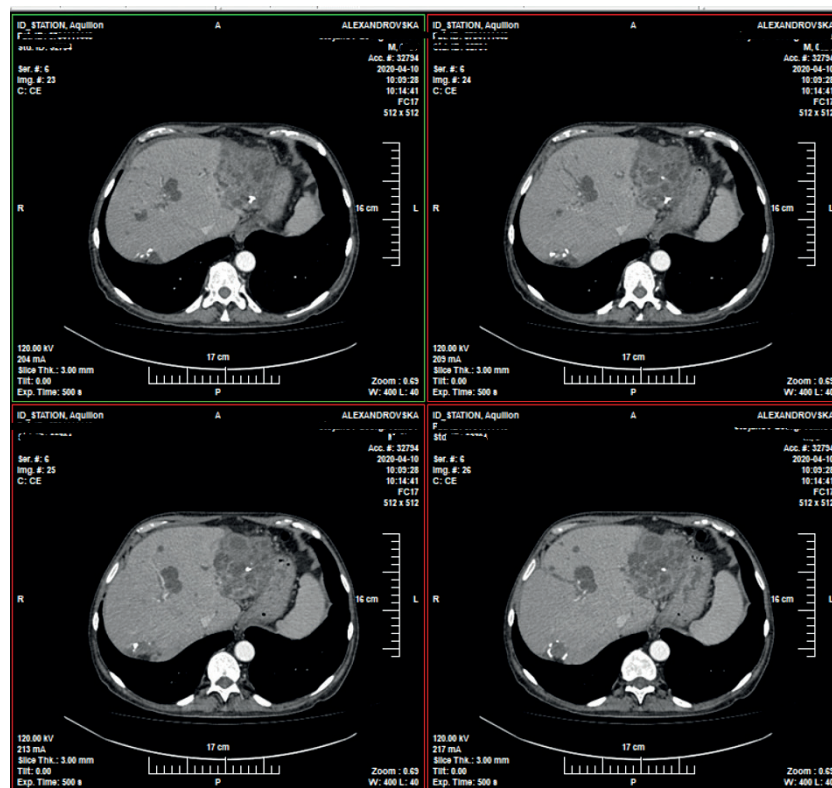
Година	2019	2019	2019	2019	2020	2020*	2020	2020	2020
Месец	09	10	11	12	01	02*	03	04	05
PLT	221	246	341	400	606	633*	350	289	233

*изследването е в месеца на отстраняване на полипите

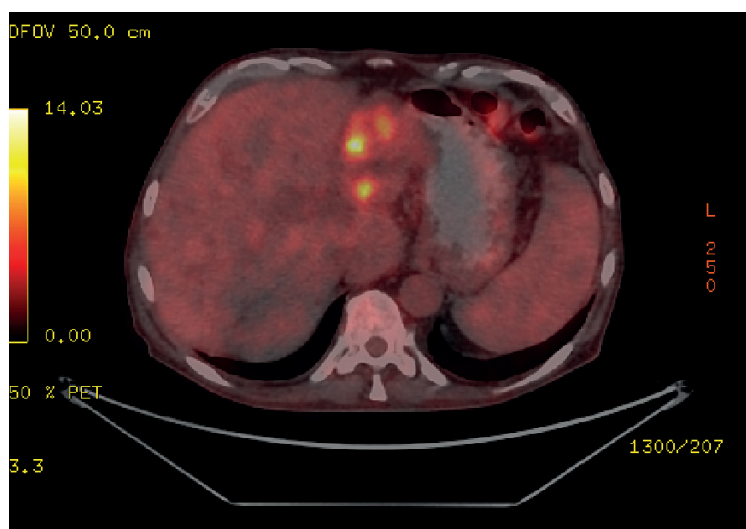
Таблица 4. Стойности на серологичните изследвания

Изследване за ехинококоза по дати	Получен резултат като стойности
15.03.2020 (хоспитализация)	2.1 (< 0,9 негативно; 0,9-1,1 гранично; над 1,1 положителен)
15.06.2020 (амбулаторно)	1.8 (< 0,9 негативно; 0,9-1,1 гранично; над 1,1 положителен)
21.09.2020 (амбулаторно)	0,29 (< 0,9 негативно; 0,9-1,1 гранично; над 1,1 положителен)

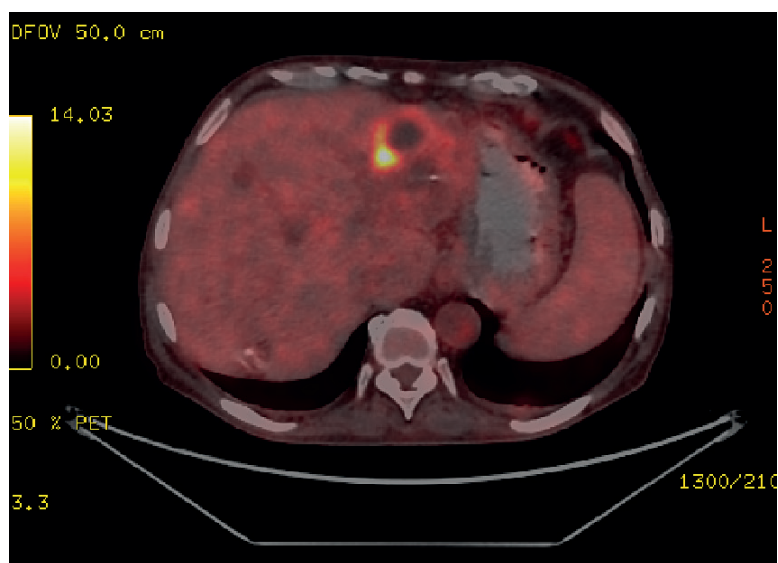
Образно изследване



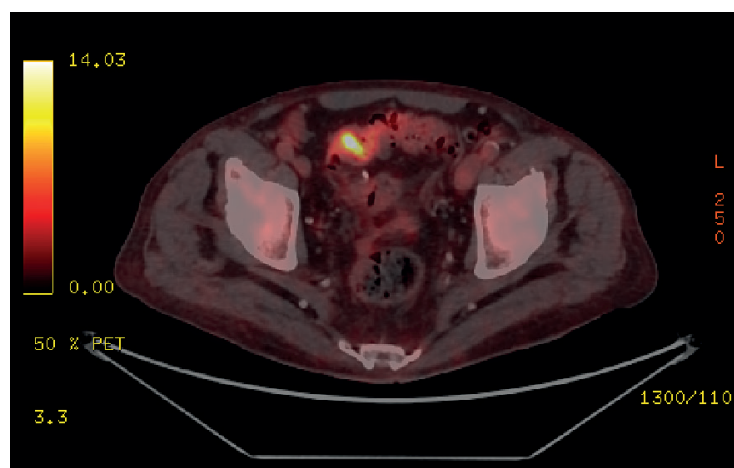
Снимка 1. КТ на черен дроб



Снимка 2. Метаболитна активност на киста в черен дроб



Снимка 3. Метаболитна активност на киста в черен дроб



Снимка 4. Метаболитна активност на прехода ректум-сигма

	CE1	CE2	CE3a	CE3b	CE4	CE5
US						
MRI						
CT						

Снимка 5. Класификация на ехинококови кисти според PLOTS Neglected Tropical Disease

ОБСЪЖДАНЕ

Съществуват повече от 200 етиологични причини за неясно фебрилно състояние. Сред инфекциозните заболявания най-често срещаните са: туберкулоза, инфекциозни ендокардити и абдоминални абсцеси. Принципът на снемане на детайлна анамнеза и щателен физикален преглед си остават базисни дейности, с които започва дългият и нелек път на диагностичното дирене [12]. Последващите лабораторни изследвания целят обособяването на клинично-лабораторни синдромокомплекси, от които да се изведат потенциалните диагностични ключови моменти, които да насочат към поставянето на диагнозата. Акцентираща се на необходимостта от повторно търсене на детайли от анамнезата и физикалния преглед, които вероятно са пропуснати при първичната среща или не са били ясно проявени [12]. Извършването на специфични образни изследвания и инвазивните методи, които да установят или да потвърдят предполагаемата диагноза, са крайни стъпки в диагностичния панел. В повечето случаи неинвазивните диагностични тестове спомагат за поставяне на диагнозата в 1/4 от случаите. Провеждането на лабораторните изследвания трябва да бъде поэтапно, селективно и базирано на установените потенциални диагностични насоки [13-15].

Що се касае до дивертикулозата, то тя е най-честото заболяване на дебелото черво в индустриализираните общества. Честотата на дивертикулозната болест е нараснала значително във връзка с промяната в диетата в индустриализираните общества – богато съдържание на рафинирани въглехидрати, белтъци и мазнини в храната, въвеждане на охлаждане и консервиране на храните и хранителните продукти [16]. Географското разпределение на дивертикулозата е тясно свързано с приема на фибри с храната – повишена честота у западните общества във връзка с бедната на фибри диета, по-рядко срещана в Южна Америка и изключително необичайна за Африка и Ориента. Анатомичното разпространение на дивертикулите

също варира според географската локализация. За Северна Америка, Западна Европа и Австралия са характерни дивертикулите на левия колон, които са с повишена честота на усложнения, докато в Ориента по-често се срещат дивертикули в дясната част на колона, които са с по-малко клинично значение. Истинската честота на дивертикулозата не е известна поради факта, че най-чести са безсимптомните форми [17, 18].

Основните причини и рискови фактори за развитие на дивертикулоза са тясно свързани с приема на фибри с храната и възрастта. Друга възможна причина за поява на дивертикули е слабост на стената на колона, която се среща в напреднала възраст или при някои заболявания (напр. болести на съединителната тъкан). Синдромите на Ehlers-Danlos и на Marfan са асоциирани с повишена честота на дивертикулоза.

Патогенезата на дивертикулита е неясна. Смята се, че стаза или обструкция в областта на шийката на дивертикула могат да доведат до бактериален свръхрастеж и локална тъканна исхемия – промени, сходни с тези, които се наблюдават при апендицит. Най-често изолираните бактерии са анаероби – *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, грам-негативни аероби (*E. coli*), и факултативни грам-позитивни бактерии (напр. стрептококи). Дивертикулитът може да се усложни с периколичен абсцес, флегмон, фистула, стриктура, обструкция или перитонит. Генерализиран перитонит може да се развие в резултат на руптура на перидивертикулен абсцес или от свободна руптура на невъзпален дивертикул.

Дивертикулитът е най-честото усложнение на дивертикулозата и се среща в 10-25% от случаите. Чести симптоми са болки в долна половина на корема, фебрилитет, левкоцитоза с олевяване. Асоциирани симптоми са гадене, повръщане, запек, диария, дизурия. Тежестта на възпалението и инфекциозния процес определят терапевтичното поведение. Пациенти с минимални симптоми без прояви на тежко възпаление могат да се лекуват ам-

булаторно с течно-кашава диета и перорален прием на широкоспектрни антибиотици – напр. комбинация от ципрофлоксацин и метронидазол за 7-10 дни. Възможни са и други схеми – метронидазол в комбинация с трета генерация цефалоспорин, беталактам с беталактамазен инхибитор и др. Прилагат се широкоспектрни интравенозни антибиотици – ampicillin/sulbactam; metronidazole + цефалоспорин или piperacillin/tazobactam, инфузии на електролитни и глюкозни разтвори. При липса на подобрение по отношение на болката, фебрилитета и левкоцитозата в продължение на 2 до 3 дни или при влошаване на общото състояние е препоръчително повторно КТ-скениране и преценка за евентуална хирургична интервенция.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представеният клиничен случай на пациент, хоспитализиран в Клиниката с работ-

на диагноза „неясно фебрилно състояние“, представлява интерес от научна и клинична гледна точка. Основното му заболяване – автозомно-доминантна поликистозна болест, довела до терминална бъбречна недостатъчност, е единият възможен етиологичен фактор за фебрилното състояние. Епидемиологичната анамнеза за дълъг престой в Африка и преболедуването от малария е друг възможен фактор. И не на последно място, дивертикулитът, който се диагностицира благодарение на съвременния диагностичен метод, какъвто е РЕТ/СТ, и взетото решение на клиничен колегиум е благоприятният изход от това. Възможностите за комбиниране и прилагане на различни съвременни методи на диагностика, широкомащабното клинично мислене и правилният избор на лечение са гаранция за успех, дори и при трудни за диагностика случаи.

Библиография

1. WHO. Cystic Echinococcosis and Multilocular Echinococcosis. Available from: <http://www.who.int/zoonoses/diseases/echinococcosis/en/index.html>.
2. Grosso G, Gruttadauria S, Biondi A, et al. Worldwide epidemiology of liver hydatidosis including the Mediterranean area. *World J Gastroenterol*, 2012; 18:1425-37.
3. Barnes TS, Deplazes P, Gottstein B, et al. Challenges for diagnosis and control of cystic hydatid disease. *Acta Trop*, 2012; 123: 1-7.
4. Mandal S, Mandal MD. Human cystic echinococcosis: Epidemiologic, zoonotic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *Asian Pac J Trop Med*, 2012; 5:253-60.
5. Vahedi MA, Vahedi ML. Demographics of patients with surgical and nonsurgical cystic echinococcosis in East Azerbaijan from 2001 to 2012. *Pak J Biol Sci*, 2012; 15:186-91.
6. Eckert J, Deplazes P. Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. *Clin Microbiol Rev*, 2004; 17:107-35.
7. Mastrandrea S, Stegel G, Piseddu T, et al. A retrospective study on burden of human echinococcosis based on hospital discharge records from 2001 to 2009 in Sardinia, Italy. *Acta Trop*, 2012; 123:184-9.
8. Schweiger A, Grimm F, Tanner I, et al. Serological diagnosis of echinococcosis: the diagnostic potential of native antigens. *Infection* 2012; 40: 139-52.
9. <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/tests/understanding-your-pathology-report/colon-pathology/colon-polyps-sessile-or-traditional-serrated-adenomas.html>
10. <https://oregon.providence.org/forms-and-information/a/ask-an-expert-what-you-should-know-about-polyps/>
11. Zhang W, Li J, McManus DP. Concepts in immunology and diagnosis of hydatid disease. *Clin Microbiol Rev*, 2003; 16:18-36.
12. Piccoli L, Tamarozzi F, Cattaneo F et al. Long-term Sonographic and Serological Follow-up of Inactive Echinococcal Cysts of the Liver: Hints for a "Watch-and-Wait" Approach. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003057>
13. Galitza Z, Bazarsky E, Sneier R, Peiser J, El-On J (2006) Repeated treatment of cystic echinococcosis in patients with a long-term immunological response aftersuccessful surgical cyst removal. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 100: 126-133.

14. Zarzosa MP, Orduna Domingo A, Gutierrez P, et al. Evaluation of six serological tests in diagnosis and postoperative control of pulmonary hydatid disease patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 1999; 35:255-262.
15. Brunetti E, Junghanss T. Update on cystic hydatid disease. *Curr Opin Infect Dis*, 2009; 22:497-502.
16. <https://www.webmd.com/drugs/2/drug-6261/albendazole-oral/details>
17. Perez-Serrano J, Casado N, Guillermo D, Rodriguez-Caabeiro F. The effects of albendazole and albendazole sulphoxide combination- therapy on *Echinococcus granulosus* in vitro. *Int Parasitol*, 1994; 24:219-24.
18. Colon Polyps vs. Diverticulitis Symptoms and Signs Medical Author: John P. Cunha, DO, FACOEP Medical Author: Charles Patrick Davis, MD, PhD Medical Editor: Bhupinder S. Anand, MBBS, MD, DPHIL (OXON) Medical Editor: William C. Shiel Jr., MD, FACP, FACR.

Адрес за кореспонденция:

Проф. Б. Богов, дм
Клиника по нефрология
УМБАЛ "Александровска"
ул. "Св. Г. Софийски" № 1
1431 София
e-mail: bbogov@gmail.com

Address for correspondence:

Prof. B. Bogov, MD
Clinic of Nephrology
UMHAT "Alexandrovska"
1 Sv. Georgi Sofiiski
Bg – 1431 Sofia
e-mail: bbogov@gmail.com

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА ЛЕЧЕНИЕ НА РАЗКЪСНО-КОНТУЗНА РАНА С ДЕФЕКТ И НАЛИЧИЕ НА ЧУЖДИ ТЕЛА

Р. Цолов¹, Е. Фиркова², Г. Йорданов²

¹Отделение по лицево-челюстна хирургия, УМБАЛ „Св. Георги“,
Медицински университет – Пловдив

²Клиника по радиология, дентална алергология и физиотерапия“,
Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Пловдив

Резюме. Цел: Основната цел на изследването е да се представи клиничен случай на лечение с разкъсано-контузна рана с дефект при дете на 3 години, на което е извършена интервенция след претърпяно ПТП. **Материал и методи:** Във връзка с изследването са събрани и разгледани данни на пациент на 3 години, който постъпва по спешност в Клиниката по ЛЧХ в УМБАЛ „Св. Георги“ с разкъсано-контузна рана на темпорална област вдясно, с множество чужди тела в раната. Пациентът е подложен на оперативна интервенция за отстраняване на чуждите тела (стъклени парчета), като дефектната рана е затворена чрез пластика с тъкани по съседство. Проведена е венозна терапия с цефазолин (2 g на всеки 8 часа) или комбинация от ампицилин и сулбактам (2 g на всеки 6 часа) за 7 дни за предотвратяване на челюстно-лицева инфекция. Следоперативното клинично състояние е проследено и съответно документирано със снимков материал на 3-тия, 5-ия и 7-ия ден. **Резултати:** След оперативната интервенция на разкъсано-контузна рана на дясната темпорална област на главата са отстранени чуждите тела, дефектната рана е затворена чрез пластика с тъкани. Съответно са проведени профилактика на тетанус, периоперативна антибактериална терапия за предотвратяване на инфекции. Като резултат на дясната теменна област на главата от екстриктната рана на пациента остана траен козметичен дефект с площ 10 cm². **Изводи:** Лечението на тези наранявания изисква усърден подход, като първоначално се фокусира върху прецизно почистване на рани и управление на меките тъкани, включително реконструкция на уязвими нервни структури и кръвоносни съдове и отстраняване на материал от чуждо тяло.

Ключови думи: разкъсано-контузна рана, увреждане, отстраняване чужди тела, първично възстановяване

A CLINICAL CASE OF A LACERATED AND CONTUSED WOUND WITH DEFECT AND PRESENCE OF FOREIGN BODIES

R. Tsolov¹, E. Firkova², G. Yordanov³

¹Department of Maxillo-facial Surgery, UMHAТ Sv. Georgi,
Medical University – Plovdiv

²Clinic of Radiology, Dental Allergology and Physiotherapy, Faculty of Dental Medicine,
Medical University – Plovdiv

Abstract. Purpose: The primary objective of this study was to present a clinical case of a lacerated and contused wound with a defect in a 3-year-old child who was treated after an accident. **Material and methods:** In connection with the study, the data on a 3-year-old patient admitted for emergency treatment at a clinic for HRC at St. George's Hospital with a lacerated and contused wound on a temporal area to the right, with multiple foreign bodies in the wound, were collected and reviewed. The patient underwent surgical intervention for the removal of foreign bodies (glass pieces), the defective wound being closed by plasty with adjacent tissues. Intravenous therapy with cefazolin (2 g every 8 hours) or a combination of ampicillin and sulbactam (2 g every 6 hours) for 7 days to prevent maxillofacial infection was performed. Post-operative clinical follow-up was monitored and documented with photographic material on days 3, 5, and 7. **Results:** After the surgical intervention on the lacerated and contused wound on the right temporal

region of the head, foreign bodies were removed, the defective wound was closed by plasty with tissue. Accordingly, the prevention of tetanus and perioperative antibacterial therapy for the prevention of infections was carried out. As a result, due to the patient's extricating wound a permanent cosmetic defect with an area of 10 cm² remained on the right parietal area of the patient's head. **Conclusions:** Treating these injuries requires a thorough approach, initially focusing on precision cleaning of the wound and soft tissue management, including reconstruction of vulnerable nerve structures and blood vessels and removal of foreign body material.

Key words: torn-wound injury, damage, removal of foreign bodies, primary recovery

УВОД

Първата стъпка, която изисква внимание при разкъсвания в темпоралната област, е отстраняването на чужди тела и постигането на хемостаза. Обикновено кръвенето може да бъде спряно чрез прилагане на директно налягане със или без използването на локален лидокаин с епинефрин. Ако хемостазата не е постижима с тези мерки, краищата на скалпа се заличават с помощта на хемостати или куки, преди бързо зашиване на раната. Контролът на кръвенето е важен, тъй като разкъсванията могат да доведат до значителна загуба на кръв. От решаващо значение е затварянето на разкъсването да не пречи на окончателната грижа и оценка на по-спешните наранявания, с които е свързано, като вътречерепно увреждане.

ЦЕЛ

Основната цел на изследването е да се представи клиничен случай с разкъсно-контузна рана с дефект при дете на 3 години, при който е приложена интервенция след претърпяно ПТП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В зависимост от местоположението и модела на нараняване на проникващите наранявания на главата е необходимо интердисциплинарно сътрудничество с колеги от различни специалности, включително офталмология, отоларингология и неврохирургия. Освен наранявания при нанасяне на поражения, дори рани, които изглеждат незабележими, носят и

риск от чуждо тяло, следователно усърдната клинична оценка и радиологичната диагноза са важни за успешния резултат.

Основните елементи на първичната хирургична обработка включват следните процедури:

Revisio – С него се цели да се добие точна представа за големината и дълбочината на раната, както и за състоянието на околните тъкани, има ли увреждане на магистрални съдове на нерви, кости или на долночелюстната става.

Excisio – Изрязват се некротизиралите и силно травмирани тъкани, като се премахват загубилите връзка с околните тъкани. Отстраняват се малките, несвързани с периоста костни фрагменти.

Incisio – При наличие на дълбоки раневи канали увредените тъкани се срязват, като по този начин се създават условия за премахане на коагулуми, чужди тела, извършва се хемостаза и се създава възможност за постоянен отток на раневия секрет. След приключване на първичната хирургична обработка се взема решение за зашиване на раната, за дрениране или за оставянето ѝ открита.

При големи и силно замърсени рани, след като приключи първичната хирургична обработка, се налага първично-отсрочен шев. Поставените конци се затягат към 4-5-ия ден в случаи, когато липсват клинични данни за инфекция и възпалителни усложнения. Първично отсрочен шев може да се постави преди започване на процесите на гранулиране в раната – през първите 5-6 дни, ако няма възпаление.

Пациентът от наблюдавания клиничен случай е подложен на оперативна интервенция за отстраняване на чуждите тела (стъклени парчета). Множеството чужди тела са верифицирани чрез компютърна томография на главата. Под обща анестезия е извършена операция по отстраняването на чужди тела (стъкла), снимка 1. Дефектната рана е затворена чрез пластика с тъкани по съседство. Детето е проследено клинично със снимки на 3-тия, 5-ия и 7-ия ден.

Проведена е венозна терапия с цефазолин (2 g на всеки 8 часа) или комбинация от ампицилин и сулбактам (2 g на всеки 6 часа) за 7 дни за предотвратяване на челюстно-лицева инфекция. Следоперативното клинично наблюдение е проследено и съответно документирано със снимков материал.

На следващите снимки са представени стадията при първоначалното състояние на пациента, след отстраняване на чуждите тела, постоперативното възстановяване на тъканите.



Снимка 1. Чужди тела, отстранени от раната



Снимка 2. Първоначално състояние



Снимка 3. След пластика с тъкани в съседство



Снимка 4. Състояние на раната – 3-ти ден



Снимка 5. Състояние на раната – 5-ти ден



Снимка 6. Състояние на раната – 7-и ден след интервенцията

РЕЗУЛТАТИ

След оперативната интервенция на разкъсно-контузната рана на дясната темпорал-

на област на главата са отстранени чуждите тела, дефектната рана е затворена чрез пластика с тъкани. Съответно е проведена профилактика на тетанус, периперативна антибактериална терапия за предотвратяване на инфекции. Като резултат на дясната теменна област на главата от екстриктната рана на пациента остава траен козметичен дефект с площ 10 cm².

Появата на рана в резултат на травматично или хирургично въздействие се съпровожда с кръвотечение от наранените съдове. Съдовият спазъм в тях настъпва почти едновременно с нараняването и се дължи на отделените катехоламини. Други вазоактивни вещества в раната са брадикинините, серотонин и хистамин. Те инициират в нея процес на диапедеза на формени елементи от кръвта, от които се формира съсирекът. Факторите на съсирването се отделят от тромбоцитите и наранените тъкани, способстват за образуване на фибрин, който обезпечава хемостазата и служи като своеобразна мрежа, в която след това мигрират клетките, участващи във възпалението, както и фибробласти.

Фибринът се явява резултат от пускането на каскада от механизми за съсирването на кръвта. Без фибриновата мрежа цикатриксът на зарастващата рана ще бъде недостатъчно здрав.

ИЗВОДИ

Лечението на тези наранявания изисква усърден подход, като първоначално се фокусира върху прецизно почистване на рани и управление на меките тъкани, включително

реконструкция на уязвими нервни структури и кръвоносни съдове и отстраняване на материал от чуждо тяло.

Недопустимо е образуването на кухини, които се изпълват с кръвни коагулуми. При тяхното нагнояване могат да се компрометират резултатите от екзактната хирургична обработка. Зарастването на раните е репаративен процес на увредените тъкани, при което се възстановява тяхната цялост и здравина.

Библиография

1. eMedicine, Traumatic Brain Injury (TBI) – Definition, Epidemiology, Pathophysiology, 2009, and Penetrating Head Trauma, 2009. New York-Presbyterian Hospital, Cranial Gunshot Wounds.
2. University of California, Los Angeles Neurosurgery, Cranial Gun Shot Wounds.
3. Aarabi B, Tofighi B, Kufera JA et al. Predictors of outcome in civilian gunshot wounds to the head. J Neurosurg, 2014 120(5):1138-46. doi: 10.3171/2014.1.JNS131869. Epub 2014 Feb 7.
4. Robert D, Ecker RE, Mulligan LP, et al. Outcomes of 33 patients from the wars in Iraq and Afghanistan undergoing bilateral or bicompartamental craniectomy. J Neurosurg, 2011, 115 (1), 124-129.

Адрес за кореспонденция:

д-р Р. Цолов
Катедра „Лицево-челюстна хирургия“
УМБАЛ „Свети Георги“
МУ – Пловдив
e-mail: dr.rosentsolov@gmail.com

Address for correspondence:

R. Tsolov, MD
Clinic of Maxillofacial Surgery
“Sv. Georgi”, University Hospital
MU – Plovdiv
e-mail: dr.rosentsolov@gmail.com

ЕФЕКТИ НА СТРЕСА ВЪРХУ ИМУННАТА СИСТЕМА

Д. Бакалов¹, Д. Пехливанова², З. Сабит¹, Р. Тафраджийска¹, М. Николова³, А. Стойнев¹,
С. Берков³

¹Катедра "Патофизиология", Медицински университет – София

²Институт по Невробиология, БАН

³Институт по биоразнообразие и екосистемни изследвания, БАН

Резюме. В съвременното общество стресът е постоянен спътник на човека. Въпреки че често се описва като „основен адаптационен механизъм“, при прекомерно дълга или интензивна експозиция той често води до маладаптации и патологични нарушения на телесните функции. В този обзор разглеждаме ролята на стреса върху модулацията на имунния отговор с особено внимание върху лимфоцитите и лимфоидната тъкан. Поради етични и технически съображения повечето данни са получени чрез животински моделни системи на стрес или тревожно-депресивни разстройства, като в представения текст споделяме и наши собствени данни от модел на имобилизационен стрес. При еднократни стресови събития стрес-индуцираното потискане на функциите на имунната система е с приспособителна роля, тъй като нейното функциониране изисква много ресурс и регулация, и това би пречило на поддържането на други жизнено важни системи. Резултати от експерименти с хора, както и с животински моделни системи, обаче потвърждават, че хронификацията на стреса потиска трайно имунния отговор към ваксини, усилва тежестта на вирусни и бактериални инфекции, забавя заздравяването на раните и може да има роля в автоимунни заболявания.

Ключови думи: стрес, имунитет, адаптация, лимфоидна тъкан

EFFECTS OF STRESS ON THE IMMUNE SYSTEM

D. Bakalov¹, D. Pechlivanova², Z. Sabit¹, R. Tafradjiiska¹, M. Nikolova³, A. Stoynev¹,
S. Berkov³

¹Department of Pathophysiology, Medical University – Sofia

²Institute of Neurobiology, BAS

³Institute of Biodiversity and Ecosystem Research, BAS

Abstract. In modern society, stress is a constant companion of humanity. Although often described as a “major adaptation mechanism”, when the exposition is excessively long or intense, it often leads to maladaptation and pathological conditions. In this review, we describe some of the effects of stress on the modulation of the immune response with particular attention to lymphocytes and lymphoid tissue. Due to ethical and technical reasons, most of the available data are obtained through animal model systems of stress or anxiety-depressive disorders, and in the presented text we share our own data from a model of restrain stress. In acute stressful events, stress-induced suppression of immune system has an adaptive role, as its functioning requires a lot of resources and regulation, and this would interfere with the maintenance of other vital systems. However, results from experiments with both human and animal model systems confirm that chronic stress permanently suppresses the immune response to vaccines, increases the severity of viral and bacterial infections, slows wound healing, and may play a role in autoimmune diseases.

Key words: stress, immunity, adaptation, lymphoid tissue

ВЪВЕДЕНИЕ

Изследванията на ефектите на хроничните стресови фактори върху лимфоидните органи и имунния отговор са малобройни [3, 4, 11]. Поради технически и етични съображения повечето от тях са проведени върху животински модели. При хомеотермните видове организмът работи по строго определени правила, за да се запази предварително определено стабилно състояние, така наречената хомеостаза (еустаза), което е от съществено значение за живота и благополучието на организма [6, 7]. Това квазиравновесно състояние бива подложено на постоянни въздействия, вътрешни или външни, реални или субективни, които се описват като стресори. Промените в способността за ефективно реагиране на стресови фактори (водещи до неадекватни, прекомерни и/или продължителни реакции) могат да доведат до патологични състояния, включително потискане на имунната защита на организма.

КАКВО Е СТРЕС?

Ханс Селие е вярвал, че „стресът е основен адаптационен синдром“, т.е. стандартен процес в отговор на всяка нокса [34]. Все повече изследвания показват, че адаптационният отговор на стреса е различен в зависимост от вида, продължителността и интензитета на стресовия фактор [16, 17, 28, 32, 33]. Стресът се определя като неспецифична стереотипна реакция на тялото към всяко поставено пред него изискване за преустройство или прис-

пособяване – т.нар. адаптивен стрес отговор, който се осъществява от активиране на съществуващите биохимични каскади. Тази детерминирана реакция има за цел да поддържа/възстановява заплашената хомеостаза. Реакцията на стрес се медира от сложна невроендокринна, клетъчна и молекулярна инфраструктура, съставляваща стресовата система. Тя включва структури на централната и периферната нервна система, имунната и ендокринната система [3, 4]. Адаптивният отговор на всеки индивид към стреса се определя от множество генетични и епигенетични фактори, както и от фактори на околната среда. Комбинацията от тези фактори определя до голяма степен дали предизвиканият отговор ще повиши и подобри функционирането на организма (еустрес), или няма да се справи с преодоляване на стресогените и ще понижи състоянието на благополучие (дистрес). Стресовата система приема и интегрира голямо разнообразие от невросензорни (т.е. зрителни, слухови, соматосензорни, обонятелни, вкусови, вестибуларни и висцерални), метаболитни, хематогенни и лимбични сигнали, които достигат до различните “стрес центрове” по различни пътища. Острото стимулиране на стресовата система задейства набор от времевоограничени изменения в организма, както поведенчески, така и физически, които са постоянни в своето качествено представяне и заедно се определят като синдром на стреса (табл. 1) [3, 4, 12, 44]. При нормални условия тези промени са адаптив-

Таблица 1. Поведенческа и физическа адаптация по време на стрес*

Поведенческа адаптация	Физическа адаптация
Повишена възбудимост	Повишена СЧ, АН и ДЧ
Повишена бдителност и когнициия	O ₂ и хранителни вещества се пренасочват към ЦНС
Потискане на глада	Повишена глюконеогенеза и липолиза
Потискане на сексуалните желания	Инхибиция на сексуалната функция
Инхибиция на стомашния мотилитет и засилване на чревния	Засилен чернодробен метаболизъм на ксенобиотици
Поддържане на стресовия отговор	Поддържане на стресовия отговор

*Адаптирана по Chrousos и Gold [3, 4]

ни и имат за цел оцеляването на организма. Освен тези физиологични изменения повечето стресови реакции са придружени от реакция на възпаление с цел елиминиране на увреждащите фактори.

Първоначалната активация на стрес системата обикновено отключва относително специфичен към стресора отговор, но с повишаване на силата на стресогенния фактор специфичността на адаптивния отговор намалява.

В допълнение към адаптивната реакция на стрес и успоредно на нея, се активират и системи и реакции, които да предотвратят евентуален прекомерен стресов отговор [3, 4]. Този контрол е не по-малко значим, защото често неговото смущение води до маладаптация и патологични състояния.

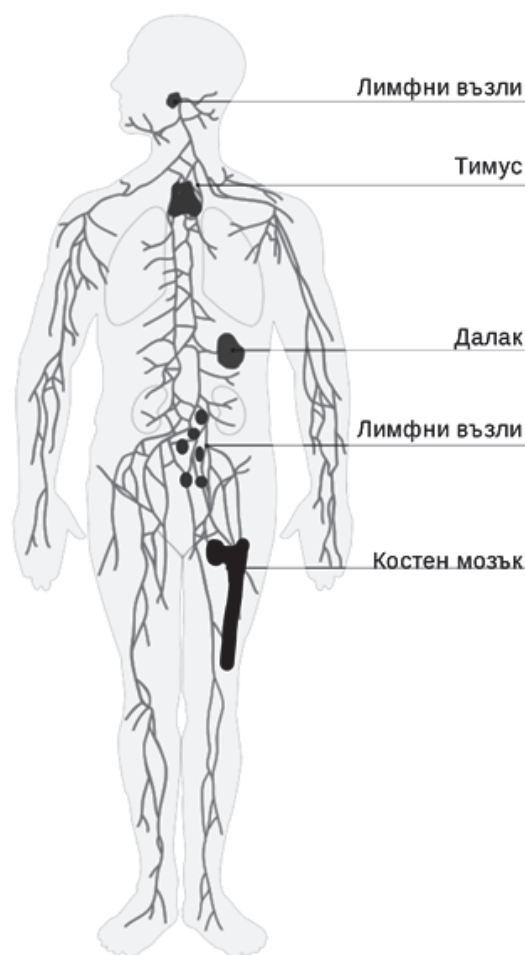
СТРЕСЪТ И ИМУННАТА СИСТЕМА

Имунитетът е естествената или придобитата защита на организма срещу бактериални или вирусни инфекции, като същевременно има толерантност за избягване на алергии и автоимунни заболявания. Левкоцитите се намират в кръвта, лимфата и лимфоидните тъкани и органи. Имунната система на гръбначните съдържа много видове левкоцити, но само лимфоцитите имат рецепторно разнообразие, антигенна специфичност и способност за разпознаване на собствени/чужди антигени, които са отличителните белези на адаптивния имунитет. Т-клетките организират имунния отговор чрез производството на цитокини, стимулирайки В-клетките да произвеждат антитела и сигнализирайки клетките убийци да унищожат антиген-маркираната клетка [38]. Т-helpers (Th) могат да бъдат разделени на Th1 клетки, които произвеждат предимно IL-2, IFN- γ и TNF, и Th2 клетки, които произвеждат IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 и IL-13. Обикновено цитокините на Th1 благоприятстват развитието на силен клетъчен имунен отговор, докато цитокините на Th2 благоприятстват силен хуморален имунен отговор [39]. Когато се говори за стрес, в литературата оста хипоталамус-хипофиза-надбъбрек (HPA) и симпатико-адреналната ос се цитират заради

тяхната критична роля в психичната патофизиология, включително тревожно-депресивни разстройства и връзката им с повишаването на нивата на кортикостерон [5, 8, 22]. Хроничният стрес обаче може и да потисне или да наруши регулацията на вродените и адаптивни имунни отговори, променяйки цитокиновия баланс на Th1/Th2. По този начин се индуцира хронично възпаление и се потиска функцията на имунните клетки [9, 36]. Стрес-хормоните също така инхибират трафика и миграцията на неутрофили и макрофаги, функцията на антиген-представящите клетки и клетките естествени убийци (NK) [13, 21, 26, 43]. През 1995 г. две публикации представят данни, че глюкокортикоидните (GC) хормони могат да повлияят активността на NF- κ B [2, 35]. По-конкретно, тези две проучвания показват, че GC хормоните могат да трансактивират инхибитор на NF- κ B активността. Хипотезата е, че GC индуцира транскрипцията на I κ B α , който след това секвестрира NF- κ B в цитоплазмата и му пречи да се транслоцира в ядрото и да предизвика генно активиране. Това е логично обяснение за широкия спектър на потискане на цитокините, медирано от GC. Много от цитокините, произведени от макрофаги и от Th клетки, са под контрола на NF- κ B [20]. Следователно, ако GC могат да потиснат активирането, тогава отделните цитокини не би трябвало да притежават предполагаемите елементи на хормонален отговор за GC. Вместо това, чрез инхибиране на транскрипционната активност на NF- κ B, множество цитокинови гени могат да бъдат изключени едновременно. В по-късни проучвания обаче е установено, че този ефект е главно върху лимфоцити и моноцити [25].

Както споменахме, лимфоидните органи рядко са във фокуса на изследване на стресовите ефекти. Те могат да бъдат класифицирани в две основни групи: (1) първични лимфоидни органи, в които лимфоцитите се генерират и претърпяват развитие и узряване; и (2) вторични лимфоидни органи и тъкани, където зрелите лимфоцити взаимодействат с антигените. Съдовете на кръвната и лимфната сис-

тема свързват лимфоидните органи и тъкани, като ги обединяват във функционално цяло.



Фиг. 1. Лимфоидна система

Централните лимфоидни органи са необходими за развитието на лимфоидната и следователно имунната система. Те включват тимуса, костния мозък и бурсата на Фабриций. Централните лимфоидни органи също се наричат първични лимфоидни органи и тяхната функция е да се генерират лимфоцити. И Т-, и В-клетките произхождат от костния мозък, но там узряват само В-клетки. Човешките Т-клетки узряват в тимуса.

Периферните лимфоидни органи не са необходими за онтогенезата на имунния отговор. Те са места, където се иницира адаптивният имунен отговор и където пролиферират лимфоцитните клонове. Периферните лимфоидни органи също се наричат вторични лимфоидни

органи. Те включват лимфните възли, далака, сливиците и MALT (mucosa-associated lymphatic tissue; свързаните с лигавиците лимфоидни тъкани), в които се индуцират имунни отговори.

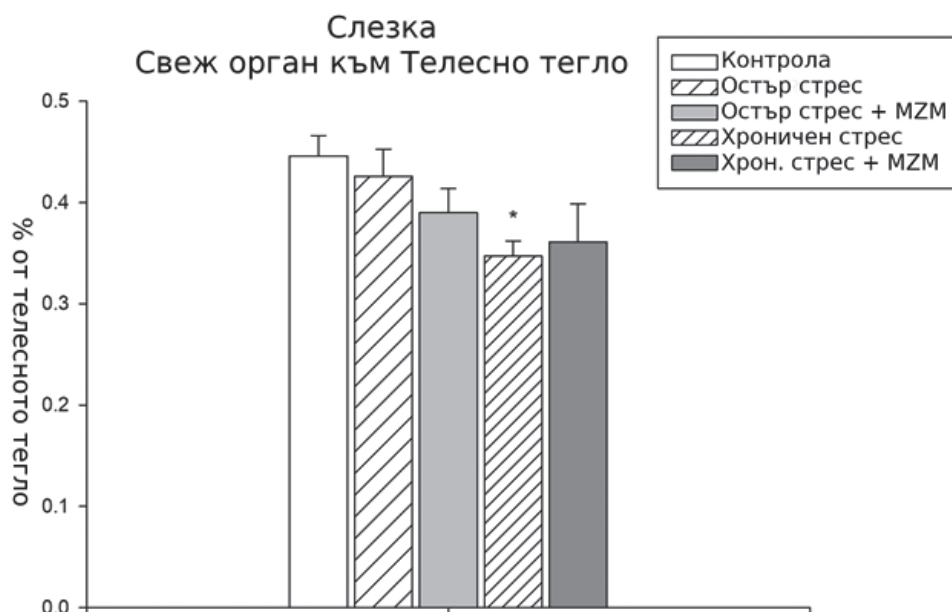
Далакът е най-големият вторичен имунен орган и се състои от две основни части: червена пулпа, която филтрира кръвта от чужд материал и увредени еритроцити, и бяла пулпа, която иницира имунни реакции към антигени, пренасяни в кръвта [19]. Това, с което най-често се асоциира връзката стрес – далак, е ролята му като кръвно депо. По време на остър физически стрес, свързан с усилена мускулна работа и повишени кислородни изисквания на организма, много бозайници (сред които и човекът) получават своеобразна „автотрансфузия“, при която от далака се освобождава голямо количество еритроцитна маса. Според някои проучвания тя отговаря на около 30% от общото покачване на хематокрита при физически усилия [41]. Но не по-малко значими са промените в имунната функция на слезката. През 1995 г. Patterson et al. установяват, че при остър физиологичен стрес покачването на концентрациите на белите кръвни клетки в периферната кръв не е могло да се свърже само с хемоконцентрацията, а с промяна на функционалната активност на бялата пулпа [27]. Много от данните за промените в далака идват от експерименти с животински моделни системи. При свръхекспресиращата кортикотропин рилийзинг хормон (CRH) трансгенна мишка има високи нива на кортикостерон, което води до значителни промени в популациите на левкоцити и нарушено образуване на герминативни центрове в бялата пулпа на далака [10]. Хроничното и екзогенно лечение с глюкокортикоиди има същия ефект върху имунния отговор при плъхове [29]. По подобен начин продължителното приложение на синтетични глюкокортикоиди причинява имunosупресия, увеличавайки риска от инфекция [1].

При модел на имобилизационен стрес при мишки е установено, че намалява съотношението CD4/CD8 и се повишава процентът

на естествените клетки убийци, моноцитите и полиморфонуклеарните супресорни клетки. Демонстрирано е, че именно активирането на оста на хипоталамус-хипофиза-надбъбречна жлеза (HPA) и симпатиковата нервна система (SNS) допринасят за промяната в разпределението на левкоцитите в кръвта. Спленектомията обаче обръща промяната на съотношението CD4/CD8, предизвикано от стрес [18]. В литературата също така има публикувани данни, че имобилизационният стрес може да доведе до инволюция на далака [30], като точният механизъм не е изяснен, но вероятно се касае за ефект, осъществяван отново с участието на кортикостероновите рецептори на лимфоцитните прекурсори. При експериментални модели *in vitro* и *in vivo* е демонстрирано, че високите нива на кортикостерон, асоциирани със стресови състояния, водят до потискане на пролиферацията на Т-клетките на далака [40]. При WKY плъхове, третирани с хидрокортизон или подложени на имобилизационен стрес + хидрокортизон, се наблюдават значителни промени във функционалната анатомия на далака, проявяващи се с хи-

перплазия на червената пулпа и атрофия на бялата пулпа. Авторите спекулират, че така наблюдаваното явление може да се отдаде на хипосенсибилизация на глюкокортикоидните рецептори в Т- и В-клетките поради продължителното им надпрагово излагане на повишени нива на кортикостерон *in vivo*, а това може да доведе до нарушена клетъчна пролиферация [40].

При наши експерименти, проведени със зрели плъхове Wistar, подложени на хроничен имобилизационен стрес, също се установи статистически значимо намаляване на процентното съотношение на свежата маса на изолираната слезка спрямо общата телесна маса ($F_{1, 31} = 12.218$, $*p = 0.001$; фиг. 2), докато острият стрес не оказва влияние върху масата на този орган. Това потвърждава вече цитираните наблюдения на други научни екипи. Претретирането на опитните животни с мезембринови алкалоиди (MZM) предотврати развитието на тези промени, което може да се дължи на техните докладвани анксиолитични и антидепресивни ефекти [14], потискащи тежестта на хроничния стресов отговор.



Фиг. 2. Ефекти на еднократно и хронично третиране с MZM върху предизвиканите от остър и хроничен RS промени в свежата маса на слезката. Данните са представени като средни $\pm$ SEM проценти от телесната маса, $n = 8$; $*p < 0.05$ vs контроли

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резултати от експерименти както с хора, така и с животински моделни системи потвърждават, че стресът потиска имунния отговор към ваксини, усилва тежестта на вирусни и бактериални инфекции, забавя заздравяването на раните и може да има роля в автоимунни заболявания [13, 24, 26, 43]. Често обаче се цитира, че стрес-индуцираното потискане на функциите на имунната система е с приспособителна роля, тъй като нейното функциониране изисква много ресурс и регулация, и това би пречило на поддържането на други жизнено важни системи [15, 23, 37, 42]. Тази супресия би позволила енергията и метаболитите да се насочат към процеси, свързани с оцеляването, част от системата „fight-or-flight“. Освен това в напрегната стресова ситуация реакция на свръхчувствителност или автоимунен процес може да има много тежки

последствия [31]. Някои автори приемат, че това потискане на имунната система при остър стрес може да бъде дори от полза. Не трябва да се забравя, че клетките на имунния отговор са и водещ производител на свободни радикали, съответно тяхното „заглушаване“ също би имало протективен ефект [42, 45], защото при стрес метаболизмът е усилен и това само по себе си е свързано с повишени нива на оксидативен стрес. Понастоящем е общоприето, че стресовите събития в живота могат да повлияят на здравето на индивида, включително на имунологичното му състояние. Въпреки че има все още много детайли, които предстои да бъдат изяснени, става все по-ясно, че продуктите на ендокринната система като GC и продуктите на нервната система като катехоламини могат да променят функцията на макрофагите и лимфоцитите, както и на други клетки на имунната система.

Библиография

1. Aucott J. Glucocorticoids and infection, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 23, 3, 655-670, 1994.
2. Auphan, N. et al. Immunosuppression by glucocorticoids: Inhibition of NF- κ B activity through induction of I κ B synthesis. *Science* 1995;270, 286-289.
3. Bobyntsev I, Dolzhikov A A, Sever'yanova LA. Morphological changes in immune and endocrine organs of mice injected with a gonadotropin-releasing hormone analog. *Bull Exp Biol Med*, 2005, 139, 1, 101-104.
4. Bobyntsev I, Dolzhikov AA, Sever'yanova LA. Morphological changes in immune and endocrine organs of stressed mice after administration of a gonadotropin-releasing hormone analogue. *Bull Exp Biol Med*, 2007, 144, 5, 744-747.
5. Chiba, S. et al. Chronic restraint stress causes anxiety- and depression-like behaviors, downregulates glucocorticoid receptor expression, and attenuates glutamate release induced by brain-derived neurotrophic factor in the prefrontal cortex. *Progress in NeuroPsychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2012;39 (1), 112-119.
6. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 1992;267:1244-1252.
7. Chrousos GP. Regulation and dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. The corticotropin-releasing hormone perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21:833-858.
8. De Kloet ER, Joels M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2005;6 (6), 463-475.
9. Dhabhar FS. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunol Res* 2014;58:193-210.
10. Dirks L, Groenink J, Bouwknecht A et al. Overexpression of corticotropin-releasing hormone in transgenic mice and chronic stress-like autonomic and physiological alterations. *Eur J Neuroscience*, 2002, 16, 9, 1751-1760.
11. Domínguez-Gerpe L, Rey-Méndez M. Alterations induced by chronic stress in lymphocytes subsets of blood and primary and secondary immune organs of mice. *BMC Immunology*, 2001, 2, article 7.
12. Dorn LD, Chrousos GP. The endocrinology of stress and stress system disorders in adolescence. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993;22:685-700.
13. Dowdell KC et al. Neuroendocrine modulation of chronic relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis: a critical role for the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J. Neuroimmunol*. 1999;100, 243-251.
14. Gericke N, Van Wyk B. In *African Natural Health CC (Ed.), Pharmaceutical compositions containing mesembrine*, 2001.
15. Gustafsson L, Nordling D, Andersson MS et al. Infectious diseases, reproductive effort and the cost of reproduction in birds. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B* 1994;346, 323-331.
16. Ishikawa M, Hara C, Ohdo S, Ogawa N. Plasma corticosterone response of rats with sociopsychological stress in the communication box. *Physiol Behav*. 1992;52(3):475-480.
17. Jean Kant G, Eggleston T, Landman-Roberts L et al. Habituation to repeated stress is stressor specific. *Pharmacol Biochem Behav*. 1985;22(4):631-634.
18. Jiang W, Li Y, Su, J. et al. Spleen contributes to restraint stress induced changes in blood leukocytes distribution. *Sci Rep* 2017;7, 6501. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06956-9>

19. Cruse JM, Lewis RE, Wang H. Molecules, Cells, and Tissues Of Immunity, Immunology Guidebook, Academic Press, 2004, 1-15, <https://doi.org/10.1016/B978-012198382-6/50025-X>.
20. Li Q, Verma IM. NF- κ B regulation in the immune system. Nat. Rev. Immunol. 2002, 2, 725-734.
21. McCabe PM et al. Animal models of disease. Physiol. Behav. 2000;68, 501-507.
22. McEwen BS. Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. Eur J Pharmacol. 2008;583 (2-3), 174-185.
23. Moret Y, Schmid-Hempel P. Survival for immunity: the price of immune system activation for bumblebee workers. Science 2000;290,1166-1168.
24. Morey JN, Boggero IA, Scott AB, Segerstrom SC. Current directions in stress and human immune function. Curr Opin Psychol, 2015, 5, 13-17. doi:10.1016/j.copsyc.2015.03.007
25. Padgett DA, Glaser R. How stress influences the immune response. Trends in Immunology, 2003,24(8), 444-448. doi:10.1016/s1471-4906(03)00173-x
26. Padgett DA et al. Restraint stress slows cutaneous wound healing in mice. Brain Behav Immun. 1998,12, 64-73.
27. Patterson SM, Matthews KA, Allen MT, Owens JF. Stress-induced hemoconcentration of blood cells and lipids in healthy women during acute psychological stress. Health Psychology, 1995,14(4), 319-324. doi:10.1037/0278-6133.14.4.319
28. Pitman DL, Ottenweller JE, Natelson BH. Effect of stressor intensity on habituation and sensitization of glucocorticoid responses in rats. Behav Neurosci. 1990;104(1):28-36.
29. Pruett S, Hébert P, Lapointe JM et al. Characterization of the action of drug-induced stress responses on the immune system: evaluation of biomarkers for drug-induced stress in rats. J Immunotox, 2007,4, 1, 25-38.
30. Qiu Y, Peng YP, Cheng C, Dai L. Time effect of restraint stress-induced suppression of lymphocyte transformation. Acta Physiolog Sin, 1999,51, 4, 477-480.
31. Råberg L, Grahn M, Hasselquist D, Svensson, E. On the adaptive significance of stress-induced immunosuppression. Proc. Biol. Sci. 1998,265,1637-1641.
32. Rai D, Bhatia G, Sen T, Palit G. Comparative study of perturbations of peripheral markers in different stressors in rats. Can J Physiol Pharmacol. 2003;81(12):1139-1146.
33. Ricart-Jane D, Rodriguez-Sureda V, Benavides A et al. Immobilization stress alters intermediate metabolism and circulating lipoproteins in the rat. Metabolism. 2002;51(7):925-931.
34. Rosmond R. Role of stress in the pathogenesis of the metabolic syndrome. Psychoneuroendocrinology. 2005;30(1):1-10.
35. Scheinman RI et al. Role of transcriptional activation of I κ B α in mediation of immunosuppression by glucocorticoids. Science 1995, 270, 283-286.
36. Seiler A, Fagundes CP, Christian LM. The Impact of Everyday Stressors on the Immune System and Health. In: Choukèr A. (eds) Stress Challenges and Immunity in Space. Springer, Cham. 2020, https://doi.org/10.1007/978-3-030-16996-1_6
37. Sheldon BC, Verhulst S. Ecological immunity: costly parasite defences and trade-offs in evolutionary ecology. Trends Ecol. Evol. 1996,11,317-321.
38. Sompayrac L. How the immune system works, 5th edn. Singapore, Wiley Blackwell, 2016.
39. Spellberg B, Edwards JE Jr. Type 1/type 2 immunity in infectious diseases. Clin Infect Dis 2001;32:76-102.
40. Sterzer P, Wiegers GJ, Reul JMHM. Long-term in vivo administration of glucocorticoid hormones attenuates their capacity to accelerate in vitro proliferation of rat splenic T cells. Endocrinology, 2004,145, 8, 3630-3638.
41. Stewart IB, McKenzie DC. The Human Spleen During Physiological Stress. Sports Med 2002, 32, 361-369. <https://doi.org/10.2165/00007256-200232060-00002>
42. Svensson E, Råberg L, Koch C, Hasselquist, D. Energetic stress, immunosuppression and the costs of an antibody response. Funct. Ecol. 1998,12,912-919.
43. Teunis MA et al. Maternal deprivation of rat pups increases clinical symptoms of experimental autoimmune encephalomyelitis at adult age. J. Neuroimmunol. 2002,133, 30-38.
44. Tsigos C, Chrousos GP. Physiology of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in health and dysregulation in psychiatric and autoimmune disorders. Endocrinol Metab Clin North Am 1994;23:451-466.
45. von Schantz T, Bensch S, Grahn M et al. Good genes, oxidative stress and condition-dependent sexual signals. Proc. Biol. Sci. 1999,266, 1-12.

Автор за кореспонденция:

д-р Димитър Бакалов
Катедра "Патофизиология"
Медицински университет
ул. Здраве 2,
1431 София
e-mail: dimitarbakalov@medfac.mu-sofia.bg

Автор за кореспонденция:

Dimitar Bakalov, DM
Department of Pathophysiology
Medical University
2 Zdrave St.
1431 Sofia
e-mail: dimitarbakalov@medfac.mu-sofia.bg



ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ

ПОДГОТВЯНЕ НА ПУБЛИКАЦИЯ ЗА НАУЧНО МЕДИЦИНСКО ИЗДАНИЕ

Научният продукт представлява създадено или адаптирано ново знание. Научният текст трябва да е резултат от внимателно обмисляне и преценка на всеки детайл от изложението. Представянето на научна информация предполага строга логичност и последователност, стегнат и точен изказ, обективно констатиране на фактите; убедителна аргументация. Яснотата на израза е приоритет. Научното изложение се характеризира със специфични изисквания за структурно-композиционно оформяне на различните жанрови форми (статия, обзор, описание на случай, резюме).

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 редколегията.

Заглавието на всеки научен труд, независимо от жанровата му определеност, трябва да привлича вниманието, да е разбираемо, кратко, точно – то представя предмета на изследването. За допълнителна информативност може да се оформи подзаглавие.

Резюмето съдържа в сбит вид специфичните особености на изследването – цел/предмет, използвана методика, главни резултати и изводи. Разпространява се и чрез вторични информационни издания (бази данни), т.е. трябва да носи основните елементи от научния принос. То не трябва да съдържа цитати и илюстративен материал, нито абривиатури, които могат да се избегнат.

Ключовите думи се използват за тематично категоризиране на статията в базите данни и за съответно търсене при справки. Задача на автора е да предложи в синтетичен вид най-значимите понятия от своя труд. 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.

ОРИГИНАЛНА СТАТИЯ

Оригиналните научни статии задължително разглеждат собствен материал по обстойно описана методика. Форматът *Въведение/увод + цел – Материал и методи – Резултати – Обсъждане – Изводи/заключение* има нормативен характер.

Увод. Основната му функция е да даде отговор на въпросите: какви са мотивите за провеждане на изследването и каква е непосредствената му цел. Спомагателни функции: да даде основни сведения, нужни за разбиране на статията; кратък обзор на подобни изследвания на други автори; връзка със сходни проблеми; предназначение; оценка на значението на проблема.

Материал и методи. В този раздел се назовават характеристиките на изследваните групи – отговаря ли изследваният материал на поставената цел на проучването; анализират се начинът на селекция – критерии за включване/изключване, техниката на рандомизация; обсъжда се съпоставимостта на сравняваните групи; обяснява се използваният метод като подходящ за поставената цел, посочват се статистическите методи, декларира се спазването на етичните правила.

Резултати. Този раздел трябва да съдържа всички резултати и само резултатите. Текстът се допълва от илюстративен материал – снимки, диаграми, таблици. От автора се очаква да прецени обективността или субективността на резултатите, както и дали те дават отговор на поставените въпроси. Да се избягва дублирането на информация (едни и същи данни, представени като таблица и фигура; в текста и в илюстрация).

Обсъждане. Интерпретират се данните и тяхното значение, разглеждат се проблеми с използваните методи/техники, сравняват се сходства и различия с други студии от литературната справка, извежда се приносът на резултатите за осветляване на поставения проблем. Обсъждат се противоречия, нерешени въпроси, нежелани явления, неочаквани резултати, съмнения, алтернативни интерпретации и хипотези, статистически разлики, ограничения на проучването. Данните са обобщават. Необходимо е да се избягват: недоказани твърдения, преувеличаване значимостта на данните, отклоняващи се/периферни въпроси, атаки към други студии и автори или тяхното безкритично преразказване, емоционални призови към читателя.

Заключение. Резюмира основните резултати и прави изводи от изследването.

НАУЧЕН ОБЗОР

Обобщава съдържанието на известен брой източници, посветени на една тема за определен период. Обсъждането на автори и текстове трябва да е съобразено с тематичната и проблемна релевантност към целта на изследването. Предназначението му е да разгледа опита, актуалното състояние и тенденциите по даден проблем, аргументирано да се оцени материалът и да се предложат конкретни, практически използвани изводи и препоръки. Очаква се логично свързано, последователно изложение, без да се преразказват механично източниците. Подзаглавията са тематични.

ОПИСАНИЕ НА СЛУЧАЙ (КАЗУИСТИКА)

Клиничните случаи съдържат „Въведение“, „Описание на клиничния случай“, „Обсъждане“ и „Изводи“. Има разширена обзорна част, за да се аргументира значимостта на описвания случай. Не е приемлив телеграфният стил – препис от История на заболяването.

КРАТКИТЕ НАУЧНИ ЖАНРОВЕ следват приблизително структурата на оригиналната статия.

ПИСМАТА ДО РЕДАКТОРА обсъждат критично научен проблем, нерешен към момента, или дискутират друга публикация.

СПИСЪКЪТ ЛИТЕРАТУРНИ ИЗТОЧНИЦИ, поместен в края на работата, трябва да обхваща само тези публикации, които действително са използвани и са необходими, за да се очертае основата, върху която се гради изследването. Да не се предлага изобилие на литература за сметка на нейната актуалност. Да се минимизира автоцитирането. *Настойчиво се препоръчва цитирането (познаването) и на български източници.*

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:

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

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

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

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

Ако авторите са до трима, се изписват фамилиите, последвани от инициалите им (без точки). Когато авторите са повече от трима, след името на третия се пише „и др.“ (за латиница – „et al.“). При преводни непериодични издания се посочват още оригиналният език на публикацията и преводачът.

ЕТИЧНИ НОРМИ ПРИ ПУБЛИКУВАНЕ

Авторите трябва да гарантират, че представят за публикуване собствени разработки, а ако са използвали чужди данни и/или текст, това е посочено чрез цитиране. Съблюдава се стриктното спазване на авторското право – текстове с над 10% дословно повторение на чужда публикация се връщат за преработка.

Повторното публикуване на един и същ научен труд в периодично издание е допустимо само под формата на вторична публикация, отразяваща данните на първичната, на която изрично се позовава. Кореспондиращият автор декларира, че материалът не е публикуван досега, освен като резюме на съобщение, изнесено на научна проява, и не е предложен за публикация другаде.

Всички изследователи, които имат принос към концепцията и изпълнението на научното изследване, следва да бъдат посочени като съавтори. Отговорният автор има грижата те да са одобрили окончателния вариант на представения за публикуване труд, както и да са запознати с критичните бележки и препоръките за корекция от рецензирането.

Към лица или институции, които са допринесли интелектуално или са оказали техническа, материална или финансова помощ и др., авторите могат да отправят благодарност в края на текста.

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 (декларацията 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.

Желателно е декларирането на липса на конфликт на интереси, на отсъствие или наличие на финансова обвързаност на изследването и провеждащите го институции.

СТАТИСТИЧЕСКА ОБРАБОТКА

Всички представени данни трябва да бъдат анализирани статистически. Статистическите методи трябва да се описват достатъчно подробно, така че информираният читател, който има достъп до оригиналните данни, да може да провери представените резултати. Резултатите трябва да се представят количествено (когато е възможно) чрез подходящи



променливи – напр. медиана и диапазон (или персентили) за непараметрични данни, или средна стойност $\pm$ стандартна грешка, стандартно отклонение (или доверителни интервали) за нормално разпределени данни.

Да се избягва използването единствено на r -стойности при проверката на хипотези, тъй като този подход не дава достатъчно количествена информация. Желателно е да се посочват точните r -стойности, заедно с подходящите доверителни интервали. Броят на измерванията (обемът на извадката) задължително се посочва и се обосновава начинът на изчисляването. Опишете процедурите за рандомизация, ако има такива.

Трябва да се посочат статистическите програми, с които е извършен анализът, както и тяхната версия.

Използваните статистически термини, съкращения, символи следва да се дефинират еднозначно.

ТЕХНИЧЕСКО ОФОРМЯНЕ

Всяка статия започва със заглавие (без съкращения), имена на авторите (без посочване на академични и други титли), тяхната месторабота, обозначена с цифров индекс, резюме, ключови думи – на български и на английски език.

Кореспондиращият автор посочва свои данни за контакт (електронен адрес, по желание – пощенски адрес и телефон).

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.

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.

Използвайте само стандартни съкращения, като в заглавието и резюмето те трябва да се избягват. В текста на публикацията при първо използване на съкращението пълният термин трябва да бъде представен.

**Материалите се изпращат на e-mail: на главния редактор (bbogov@gmail.com)
или на научния секретар (krasteva_r@yahoo.com).**