

ВОЕННА МЕДИЦИНА

ПЪРВОПРИЕМНИК НА СПИСАНИЕ "МЕДИЦИНСКА СБИРКА" - ПЪРВОТО НАУЧНО
ВОЕННОМЕДИЦИНСКО СПИСАНИЕ, ИЗДАВАНО ПРЕЗ 1883 ГОДИНА.



ВОЕННА МЕДИЦИНА

ОФИЦИАЛНО ИЗДАНИЕ НА ВОЕННОМЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЯ
И БЪЛГАРСКОТО НАУЧНО ДРУЖЕСТВО ПО ВОЕННА МЕДИЦИНА

MILITARY MEDICINE

OFFICIAL EDITION OF MILITARY MEDICAL ACADEMY AND
BULGARIAN SCIENTIFIC SOCIETY OF MILITARY MEDICINE

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

Генерал-майор проф. д-р Венцислав Мутафчийски, дмн, FACS
(главен редактор)

Полковник доц. д-р Иван Попиванов, дм
(заместник главен редактор)

Доц. Вирсавия Васева, дм
(научен секретар)

Чл.-кор. проф. д-р Николай Петров, дмн
Проф. д-р Любомир Алексиев, дм
Проф. д-р Илия Салтиров, дмн
Проф. д-р Кириен Кьосев, дм
Полковник проф. д-р Ивайло Даскалов, дмн
Полковник проф. д-р Владимир Василев, дм
Полковник доц. д-р Димо Димов, дм
Проф. д-р Евелина Одисеева, дм
Проф. д-р Константин Рамшев, дм

София 1606, ВМА
ул. „Св. Георги Софийски“, № 3
+359 (2) 92 25-847 spisanie_vm@vma.bg

Sofia 1606, MMA
3, „Georgi Sofiyski“ Str.

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

ИНТЕРФЕРОН-ГАМА – РОЛЯ В ПАТОГЕНЕЗАТА И ИМУНОЛОГИЧНАТА ДИАГНОСТИКА НА ТУБЕРКУЛОЗНАТА ИНФЕКЦИЯ

Е. ВИКЕНТИЕВА 3

EBV-СВЪРЗАНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Л. ГРАХЛЪОВА, А. ГОЦЕВА, М. КУНЧЕВ 9

АКТУАЛНИ ДИАГНОСТИЧНО-ЛЕЧЕБНИ ПРОБЛЕМИ

ОЧНО ЗАСЯГАНЕ ПРИ ЛАЙМСКА БОРЕЛИОЗА

А. ГОЦЕВА, А. КАЛАЙДЖИЕВ 15

ЧОВЕШКИ КОРОНАВИРУСИ

А. ГОЦЕВА 18

СЛУЧАИ ОТ ПРАКТИКАТА

ХАРАКТЕР, ЧЕСТОТА И ЛОКАЛИЗАЦИЯ НА ФРАКТУРИТЕ В ЛИЦЕВО-ЧЕЛЮСТНАТА ОБЛАСТ ЗА ПЕРИОДА 2017-2023 ГОДИНА

А. ЧЕШМЕДЖИЕВА, Й. АНГЕЛОВ, С. ПЕТРОВ 24

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНО ПРЕДСТАВЯНЕ НА ЧЕТИРИ СЛУЧАЯ НА ЛАЙМСКА НЕВРОБОРЕЛИОЗА

М. КУНЧЕВ, А. ГОЦЕВА, М. ЙОРДАНОВА 27

ЛЕЧЕНИЕ НА НЕГАТИВНИ СИМПТОМИ НА ШИЗОФРЕНИЯ ЧРЕЗ ПРИЛОЖЕНИЕ НА РТМС: СЛУЧАЙ ОТ ПРАКТИКАТА

Г. ДИМИТРОВА 32

ЛЕЧЕНИЕ НА ДЕПРЕСИВЕН ЕПИЗОД НА БАР ЧРЕЗ РТМС: СЛУЧАЙ ОТ ПРАКТИКАТА

Г. ДИМИТРОВА 35

ОРГАНИЗАЦИОННИ ВЪПРОСИ

НЕДОСТИГЪТ НА СПЕЦИАЛИСТИ В БЪЛГАРИЯ – ЕДИН ОТ РИСКОВЕТЕ ПРЕД ЗДРАВНАТА СИСТЕМА (ЧАСТ I)

А. ПРАМАТАРОВ 38

АНАЛИЗ НА ХИРУРГИЧНАТА ДЕЙНОСТ НА МБАЛ-СОФИЯ КЪМ ВМА ЗА 2023 ГОДИНА

А. АЛЕКСАНДРОВ, И. АЛЕКСИЕВА, И. ПОПИВАНОВ 42

SUMMARY

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ

ОБЗОРИ

ИНТЕРФЕРОН-ГАМА – РОЛЯ В ПАТОГЕНЕЗАТА И ИМУНОЛОГИЧНАТА ДИАГНОСТИКА НА ТУБЕРКУЛОЗНАТА ИНФЕКЦИЯ**ЕЛЕНА ВИКЕНТИЕВА***Лаборатория по клинична имунология – Военномедицинска академия, София***INTERFERON-GAMMA – ROLE IN PATHOGENESIS AND IMMUNOLOGICAL DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS INFECTION****ELENA VIKENTIEVA***Laboratory of Clinical Immunology – Medical Military Academy, Sofia***РЕЗЮМЕ**

Интерферон-гама (IFN- γ) е разтворим цитокин с ключова роля във вродения и придобит имунитет срещу вирусни, някои бактериални и протозойни инфекции. Секретира се от клетки на имунната система, предимно CD4+ Т-хелпери (Th1), естествени клетки убийци (NK) и CD8+ цитотоксични Т-клетки (Tc). Има централна роля в активирането на макрофагите, експресията на молекули от клас II на главния комплекс за тъканна съвместимост и директен инхибиторен ефект върху вирусната репликация. При микобактериални инфекции IFN- γ е ключов за контрола на инфекцията. Според WHO Global Tuberculosis Report една трета от световното население е заразено с *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), като преобладаващата част остават безсимптомни и само 5-10% развиват активно туберкулозно (аТБ) заболяване. Ранното идентифициране и лечение на лица с латентна туберкулозна инфекция (ЛТБИ) е приоритет с оглед контрола на заболяемостта. ЛТБИ е клинична диагноза, която се установява чрез доказване на предходна туберкулозна инфекция и изключване на аТБ. Съвременните имунологични тестове за удостоверяване на ТБ инфекция са IFN- γ секретиралите IGRAs, отразяващи свръхчувствителност от забавен тип (тип IV) към микобактериални антигени, възникваща след излагане на инфекция с микобактерии. IGRAs оценяват клетъчния имуноен отговор към специфични антигени от Mtb, като

изключват кръстосана реактивност с повечето нетуберкулозни микобактерии и *Mycobacterium bovis* Bacille Calmette-Guerin (BCG) от ваксините. Имунодиагностика на ТБ инфекция е обещаващ подход за идентифициране на рискови пациенти. Въпреки това, наличните в търговската мрежа тестове, показват сравнително висока честота на фалшивоотрицателни резултати при аТБ, аутоимунитет в разгар, активна вирусна инфекция, както и неопределими или гранични състояния при имунокомпрометирани. Това поставя въпросът за селекцията на пациентите, избора на тест и момента на тестване.

Ключови думи: интерферон-гама, имунологична диагностика, туберкулозна инфекция, IGRAs тестове

ABSTRACT

Interferon-gamma (IFN- γ) is a soluble cytokine with key role in innate and adaptive immunity against viral, some bacterial and protozoan infections. It is secreted by immune cells, mainly CD4+ T-helper (Th), natural killer (NK) cells and CD8+ cytotoxic T-cells (Tc). IFN- γ is an activator of macrophages, inducer of major histocompatibility complex class II molecule expression and can inhibit viral replication directly. In mycobacterial infections, IFN- γ is fundamental in infection control. According to the WHO Global Tuberculosis Re-

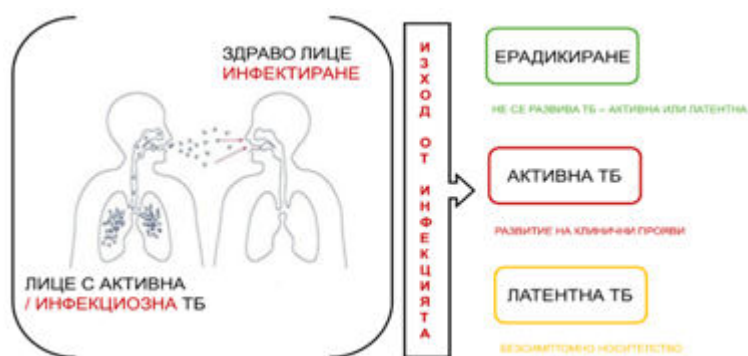
port one-third of the worlds population is infected with Mycobacterium tuberculosis (M.tb) and remains asymptomatic. Of these latent individuals 5-10% develop active TB disease. Early identification and treatment of individuals with latent tuberculosis infection (LTBI) is the key for disease control. LTBI is a clinical diagnosis established by proving previous TB infection and excluding active TB disease. Immunological tests used to prove previous TB infection are IFN- γ release assays (IGRA), which asses delayed type (type IV) hypersensitivity to mycobacterial antigens occurring after exposure to and/or infection with mycobacteria and are less likely to be influenced by previous exposure to most nontuberculous mycobacteria and Mycobacterium bovis Bacille Calmette-Guïrin (BCG) in vaccines. Immunodiagnosics based on IFN- γ is a promising approach for identifying the persons at risk. However, the commercially available tests have a relatively high false negative rate in patients with active TB, autoimmunity or active viral infection, and indeterminate or borderline results in immunocompromised persons. This raises the question of patient selection, the choice of test, as well as the timing of the test.

Keywords: *interferon-gamma, immunological diagnostics, tuberculosis infection, IGRA tests, Mycobacterium tuberculosis*

ВЪВЕДЕНИЕ

Туберкулозата (ТБ) остава водеща причина за висока заболеваемост и смъртност в световен мащаб с около 10.6 милиона новодиагностицирани (6.3% от тях с ХИВ) и над един милион смъртни случая годишно според WHO Global Tuberculosis Report 2023 [1]. От една трета от населението, което живее с латентна туберкулозна инфекция (ЛТБИ), 5-10% разват активна ТБ (аТБ) с клинични симптоми, рентгенологични промени и позитивиране на посявките, като всеки един от активните случаи може да доведе до инфектиране на нови 10 до 20 лица [2]. При инфектиране с Mycobacterium tuberculosis (Mtb), имунната система на гостоприемника изгражда имунен отговор и реагира срещу „нахлуващия“ патоген [3]. Т-клетките, както и цитокини като IL-12 (интерлевкин-12), IFN- γ (интерферон- γ) и TNF- α (тумор-некротизиращ фактор - α), са ключови за контрола на инфекцията. Бързият, адекватен и многокомпонентен отговор може да доведе до успешно елиминиране на инфекцията или до развитие на латентна инфекция, която при определени обстоятелства да премине в активно туберкулозно заболяване [3] (фиг. 1). Прогресията към аТБ, може да настъпи седмици, месеци или до година от момента на инфектиране, като лицата били в тесен контакт с позитивен на посявка случай (по правило над 8 часа) и особено възприемчиви, като ХИВ-позитивни, трансплантирани, диабетици, лица на хронична хемодиализа, лица с аутоимунитет, на терапия с TNF- α инхибитор, продължителна

системна терапия с кортикостероиди, малнутриция (BMI <20 kg/m³), карцином, скорошно прекарана ТБ (давност под 2 години), се категоризират като първа приоритетна група с оглед на ТБ-профилактика. Постари проучвания сочат честота на развитие на аТБ сред контактните лица от 1.5% за 7-годишен период на проследяване, с изчислен най-висок риск през първите 2 години, като 48% от случаите на аТБ, възникват в рамките на този период [4, 5]. Последни проучвания установяват по-висока честота. Отчетената от Reichler M.R. и кол. честота на развитие на аТБ при близко-контактните на лица с положителен културелен тест е 4%, като в 75% от случаите заболяването е диагностицирано преди или в рамките на 3 месеца след контакта [6]. Своевременното изследване на контактните лица с цел идентифициране и лечение на ЛТБИ е от първостепенно значение за превенцията на заболяемостта от туберкулоза в световен мащаб. Стъпка в тази посока са базираните на IFN- γ тестове или т.нар. IGRA (Interferon Gamma Release Assay). Въпреки това, използването на IGRA тестове изисква строга селекция на лицата и оптимален „таймниг“ за осъществяване на изследването.



Фигура 1. ▲ Възможен изход от инфекцията с *M. tuberculosis*

ИНТЕРФЕРОНИ

Терминът „интерферони“ идва от описанието на молекули, защитаващи клетките от инфектиране чрез „интерфериране“ / препядстване [7]. Това са цитокини с роля на централни координатори на имунния отговор [8]. Описани са 3 семейства интерферони (IFN) – тип I, тип II и тип III. Семейството на IFN тип I се състои от 17 различни протеина, представени главно от IFN- α и IFN- β [9]. IFN- γ е единственият член от семейството на IFN тип II. Структурно и функционално различен е от другите видове [10]. Последното открито и описано семейството е на IFN тип III. То е съставено от четири хомоложни протеина IFN- λ 1-4 [11]. IFN тип I и тип III участват главно във взаимодействията гостоприемник-патоген. Експресията им се активира чрез

сензорни рецептори на имунната система. Имат сходна функция при вирусните инфекции, но относителният им принос се определя от вирусният тропизъм [12]. Почти всички ядрени клетки отговарят на IFN тип I. Отговорът на тип III IFN е ограничен до тъканите с висок риск от вирусна експозиция и инфекция, каквито са лигавичните повърхности. Тип II IFN играе ключова роля в имунният надзор на рака, стимулирайки антитуморния имунитет, разпознаването и елиминирането на тумори [13]. Синтезът и продукцията на тип I се индуцира от клетки на вродената имунна ситема повсеместно [14], на тип II предимно от активирани лимфоцити като CD4+ Т-хелперни клетки тип 1 (Th1), CD8+ цитотоксични Т-клетки (Тс), $\gamma\delta$ Т-клетки, естествени клетки убийци (NK), в по-малка степен от Т-клетки с активност на естествени убийци (ТNK), В-клетки и професионални антиген-представящи клетки (АПК) [15, 16, 17, 18, 19, 20]. Експресията на тип II IFN се индуцира от митогени и цитокини, като IL-12, IL-15, IL-18 и IFN тип I [20, 21, 22]. Тип III IFN е продукт на епителните клетки на лигавичните повърхности [23].

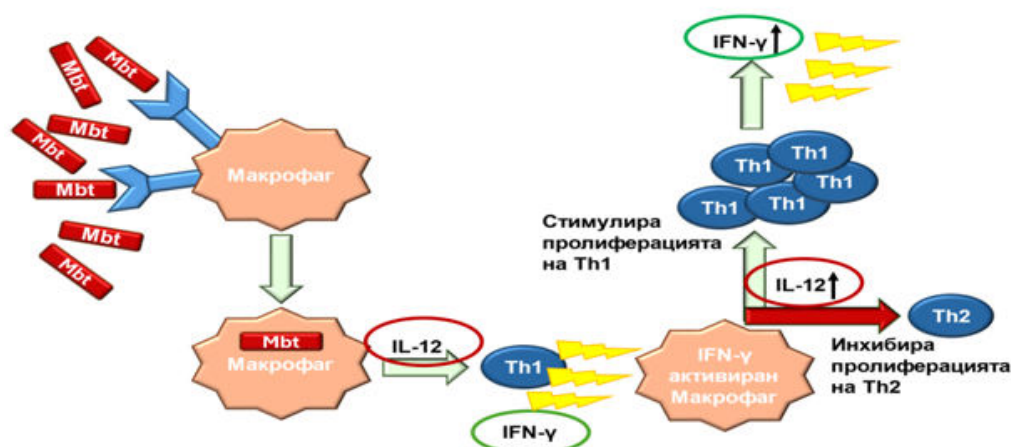
ПАТОГЕНЕЗА НА ТУБЕРКУЛОЗНАТА ИНФЕКЦИЯ – РОЛЯ НА IFN-GAMMA

Ранният отговор на гостоприемника към инфекцията с *M. tuberculosis* се характеризира с приток на „професионални“ фагоцитиращи клетки (неутрофили, моноцити, дендритни клетки), включително резидентни алвеоларни макрофаги (МФ) [24, 25]. Те са първа линия на защита. При съотношение на силите Mbt/МФ в полза на МФ и незабавен/адекватен отговор от тяхна страна инфекцията може да бъде ерадирана [26, 27]. В противен случай, МФ се превръщат в резервоар за бавна репликация на Mtb и „убежище“ за персистиране на инфекцията във фагозомата по време на фазата на латентна инфекция. Нещо повече, Mtb експресира изключително голямо разнообразие от вирулентни фактори, противодействащи на бактериостатичните и бактерицидните функционалности на МЦ. Някои от стратегиите, използвани от Mtb включват инхибиране на вътреклетъчния трафик, инхибиране на автофагията, индуциране на смърт на клетката гостоприемник и неутрали-

зиране на токсични компоненти като реактивни кислородни радикали и токсични метали (цинк, мед) [28]. IFN- γ е ключов за задържането на Mtb в МЦ, като за осъществяване на тази функция се изисква и адекватно количество витамин D, който подпомага съзряването на фагозомите в МФ и производството на някои антимикробни пептиди чрез регулация на hCAP-18 гена [29]. Същият кодира антимикробният пептид кателицидин, отговорен за активиране на транскрипцията на гени, свързани с автофагията [30]. Mbt притежава един 6kDa ранен секретрен антиген мишена (ESAT-6, early secretory antigen-6), принадлежащ към семейство протеини, част от т.нар. система за секреция (ESX), използвана от Mtb за избягване на имунологичния надзор (immune-escaping). IFN- γ оста противодейства тази ESX-система, чрез подпомагане на фаголизозмалната активност, докато дефицитът на витамин D стимулира Mtb репликацията [31]. Допълнителни механизми за справяне с инфекцията от страна на МФ са „претоварване“ с мед и цинк, които са токсични за Mtb при високи концентрации, както и блокиране на притока на необходимите за жизнения цикъл на Mbt желязо и манган [32].

Механизмът на действие на IFN- γ при ТБ инфекция най-общо може да бъде представен в няколко стъпки (фиг. 2): **1)** разпознаване на Mtb от „професионалните“ фагоцити (неутрофили, моноцити/макрофаги, дендритни клетки); **2)** синтез и секреция на IL-12 от Mtb-активирани МФ; **3)** индукция на IL-12 зависим защитен IFN- γ Т-клетъчен отговор.

Чувствителността на гостоприемника към Mbt до известна степен зависи и от генетично обусловени или придобити дефицити и/или дефекти, засягащи IFN- γ продукцията. Експериментални модели сочат, че мишки, дефицитни за гена за IFN- γ са неподатливи на ТБ инфекция, като развиват тежка или фатална форма на ТБ [33, 34]. При хора, дефицитът на гена или на IFN- γ рецептора обуславя повишена чувствителност към микобактериални инфекции [35]. Въпреки това, IFN- γ сам по себе си не е достатъчен, за справяне с инфекцията. Нещо повече, аберантната експресия на IFN- γ се асоциира с развитието на редица патологични състояния (автовъзпалителни, автоимунни) [36].



Фигура 2.

Механизъм на действие на IFN- γ – схематично представяне

РОЛЯ НА ЛИМФОЦИТИТЕ ПРИ ТУБЕРКУЛОЗНА ИНФЕКЦИЯ

Резистентността към Mtb изисква фин баланс между провъзпалителните ефекторни механизми, контролиращи бактериалната репликация и противовъзпалителната имунна регулация, предотвратяваща имунопатология. Т-клетките допринасят и за двете. От една страна секретират провъзпалителни молекули като IFN- γ и TNF- α , а от друга противовъзпалителни, включително IL-10 и TGF- β . CD4+ Т-лимфоцитите от тип 1 (Th1), са централен играч в осъществяването на протективният имунитет и контрола на бактериалния растеж при инфекциране с Mtb. Експериментално, това е потвърдено във CD4+ Т-клетъчно-дефицитни или MHC клас II-дефицитни мишки, които не са в състояние да контролират Mtb растежа и са поподатливи на болестта, като същото важи и за CD4+ лимфопенични ХИВ пациенти [37, 38, 39]. CD8+ цитотоксичните Т-лимфоцити (Tc) допринасят за имунитета срещу ТБ чрез разпознаване на Mtb-антигени, представени от клас I молекулите на главният комплекс за тъканна съвместимост (MHC). Те продуцират IL-2, IFN- γ и TNF- α , които имат добре известна роля в контролирането на Mtb инфекцията. Освен това, упражняват директен цитолитичен ефект посредством перфорин и гранулизин [40, 41]. Директният контакт води до апоптоза на инфектираната с Mtb-клетка, лишавайки Mtb от естествената му среда на растеж, като в същото време намаляват и неговата жизнеспособност чрез неизвестен механизъм [42]. Въпреки това, CD8+ Т-клетките не са в състояние да компенсират липсата или прекалено ниския брой CD4+ Т-клетки. Нещо повече, CD8+ Т-клетките продуцират IL-10 и TGF- β , които от своя страна благоприятстват развитието на Mtb [38]. Задвижването на протективните функционални активности на нетрадиционните Т-клетки, като $\gamma\delta$ Т-клетки и TNK, се осъществява след обработка и представяне на липидни Mtb-антигени от „професионални“ фагоцитиращи клетки [43, 44].

Установено е, че различните функционални профили на Т-клетките корелират с различни модели на развитие на дадена инфекция. Паметовите Т-лимфоцити са хетерогенна група клетки, съставена от 2 различни популации – централно-паметови (central-memory, T_{CM}) и ефектор-паметови (effector-memory, T_{EM}), притежаващи различен капацитет за самонасочване (homing) и осъществяване на ефекторни функции. T_{EM} осъществяват незабавна ефекторна функция, секреция на IFN- γ и IL-2, докато T_{CM} нямат непосредствена ефекторна функция и секретират предимно IL-2. При вторична стимулация обаче, T_{CM} могат да се диференцират в T_{EM}. Приети са следните модели на протичане на инфекция според функционалния профил [45, 46]: **1)** CD4+ Т-клетки, секретирани само IFN- γ , са преобладаващ субтип при остра инфекция или инфекция с постоянно висок антигенен товар – например, нелекувана ТБ инфекция, остра нелекувана HIV-1 инфекция, хронично прогресираща HCV

инфекция; **2)** CD4+ Т-клетки, с полифункционален отговор, т.е. секретирани само IFN- γ или при определени обстоятелства IFN- γ /IL-2 или IL-2, са характерен субтип за инфекции с постоянно ниско антигенно натоварване (ЛТБИ, латентна асимптоматична CMV инфекция); **3)** CD4+ Т-клетки, секретирани само IL-2, са субтип, свързан с „ерадикирана“ или излекувана инфекция.

IFN-GAMMA БАЗИРАНИ ТЕСТОВЕ (IGRA)

IGRA са *in vitro* кръвни тестове, отличаващи се с по-висока специфичност в сравнение с кожния туберкулинов тест (TST). За разлика от традиционния *in vivo* кожен тест, IGRA минимализират възможностите за кръстосана реактивност с BCG ваксините и повечето атипични микобактерии. Известно е, че съществува кръстосана реактивност само с три нетуберкулозни микобактерии: *M. kansasii*, *M. szulgai* и *M. marinum* [47, 48]. При имунокомпрометирани пациенти, при които вероятността за фалшивоотрицателен кожен тест е голяма, IGRA са метод на избор. Понастоящем има две разновидности на IGRA тестовете: QuantiFERON (QFT) със своите два варианта: **1)** TB Gold In Tube (GIT), **2)** TB Gold Plus (QFT Qiagen, Germantown, USA) и T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Abingdon, UK). И двете разновидности на IGRA доказват Mtb инфекция чрез измерване на имунният отговор на Т-клетките, секретирани IFN- γ след стимулация със специфични Mtb-антигени като ESAT-6 (early secretory antigen 6) и CFP-10 (culture filtrate protein 10). Разликата е в използваната технология. QFT измерва количеството секретирани IFN- γ в серум чрез ELISA (ензим-свързан имуносорбентен анализ), докато T-SPOT.TB използва ELISPOT (ензим-свързана имуноспот) технология за изброяване на сенсibiliзираните към *M. tuberculosis* Т-клетки, секретирани IFN- γ . Към днешна дата IGRA се използват за диагностициране на ЛТБИ [47]. Чувствителността и специфичността за QuantiFERON TB Gold Plus (Qiagen, Germantown, USA) е съответно 94.1% и 97.3%, а за T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Abingdon, UK) 95.6% и 97.1% [48]. Основен недостатък на IGRA е ниската чувствителност за активна ТБ инфекция, особено при имунокомпрометирани. IGRA не може да дискриминира и отдиференцира аТБ от ЛТБИ, поради което не се препоръчва за диагностика на аТБ [49]. Нещо повече, фактът, че IFN- γ може да се секретира от различни Т-клетъчни популации [45, 46], превръща интерпретирането на данните, базирани само и единствено на IFN- γ -секреция в сериозно предизвикателство. *In vitro* измерванията на IFN- γ , секретирани в отговор на стимулация с Mtb-антигени, не разграничават дали същият е продукт на ефекторните Т-клетки, секретирани единствено IFN- γ или на ефектор-паметовите, секретирани IFN- γ и IL-2, което има отношение към модела на протичане на инфекцията. Т-клетките, секретирани само IFN- γ , са преобладаващи при остра инфекция или инфекция с постоянно висок антигенен товар, за разлика от Т-клетки с полифункционален отговор

(IFN- γ и IL-2), характерни за инфекции с постоянно ниско антигенно натоварване [45, 46]. Включването и на други цитокини с отношение към инфекцията с Mbt в състава на вече съществуващите или разработването на други изцяло нови диагностични платформи, вероятно биха подобрили дискриминативната способност на тази категория диагностични тестове.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Само по-доброто познаване на цитокиновите пътища, регулиращи индукцията и поддържането на защитния клетъчен отговор към *M. tuberculosis*, би дало отговор на въпросът, защо патоген, който предизвиква силен Th1-отговор, не може да бъде унищожен от гостоприемника. *M. tuberculosis* е микроорганизъм, притежаващ забележителни способности за избягване на имунните механизми, а имунната система има само един полезен ход - осъществяване на бърз и ефективен отговор в самото начало, като „победата или поражението“ се решават още в първите дни на инфекцията. Използването на функционалните профили (IFN- γ , IFN- γ /IL-2, др.) на Т-клетките за оценка и наблюдение на ЛТБИ в уязвими популации с висок риск от прогресия към аТБ един от възможните и обещаващи подходи.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Global tuberculosis report 2023 (who.int)
2. Bierne H., Travier L., Mahlakoiv T. et al. Activation of type III interferon genes by pathogenic bacteria in infected epithelial cells and mouse placenta. *PLoS ONE* 2012; 7: e39080.
3. de Martino M., Lodi L., Galli L., Chiappini E. Immune Response to *Mycobacterium tuberculosis*: A Narrative Review. *Front Pediatr*. 2019; 7: 350.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR* 2000; 49 (No. RR-6, 1-51).
5. Horsburgh C.R. Jr, Rubin E.J. Clinical practice. Latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2011; 364:1441-8.
6. Reichler M.R., Khan A., Sterling T.R. et al. Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium Task Order 2 Team. Risk and Timing of Tuberculosis Among Close Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis. *J Infect Dis*. 2018; 218 (6):1000-1008.
7. Isaacs A., Lindenmann J. Virus interference. The interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1957; 147: 258-67.
8. Gresser I. Biologic effects of interferons. *J Invest Dermatol* 1990; 95: 66S-71S.
9. Ivashkiv L.B., Donlin L.T. Regulation of type I interferon responses. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 36-49.
10. Schroder K., Hertzog P.J., Ravasi T., Hume D.A. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol* 2004; 75: 163-89.
11. Wack A., Terczynska-Dyla E., Hartmann R. Guarding the frontiers: the biology of type III interferons. *Nat Immunol* 2015; 16: 802-9.
12. Pott J., Mahlakoiv T., Mordstein M. et al. IFN-lambda determines the intestinal epithelial antiviral host defense. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 7944-9.
13. Street S.E., Cretney E., Smyth M.J. Perforin and interferon-gamma activities independently control tumor initiation, growth, and metastasis. *Blood* 2001; 97: 192-7.
14. de Weerd N.A., Nguyen T. The interferons and their receptors-distribution and regulation. *Immunol. Cell Biol*. 2012; 90: 483-491.
15. Kasahara T., Hooks J.J., Dougherty S.F., Oppenheim J.J. Interleukin 2-mediated immune interferon (IFN-gamma) production by human T cells and T cell subsets. *J Immunol* 1983; 130: 1784-9.
16. Matsushita H, Hosoi A, Ueha S, Abe J, Fujieda N, Tomura M, et al. Cytotoxic T lymphocytes block tumor growth both by lytic activity and IFN gamma-dependent cell-cycle arrest. *Cancer Immunol Res* 2015; 3: 26-36.
17. Gao Y., Yang W., Pan M., et al. Gamma delta T cells provide an early source of interferon gamma in tumor immunity. *J Exp Med* 2003; 198: 433-42.
18. Keppel M.P., Saucier N., Mah A.Y. et al. Activation-specific metabolic requirements for NK cell IFN-gamma production. *J Immunol* 2015; 194: 1954-62.
19. Bao Y., Liu X., Han C. et al. Identification of IFN-gamma-producing innate B cells. *Cell Res* 2014; 24: 161-76.
20. Darwich L, Coma G, Pena R, Bellido R, Blanco EJ, Este JA, et al. Secretion of interferon-gamma by human macrophages demonstrated at the single-cell level after costimulation with interleukin (IL)-12 plus IL-18. *Immunology* 2009; 126: 386-93.
21. Carson W.E., Ross M.E., Baiocchi R.A. et al. Endogenous production of interleukin 15 by activated human monocytes is critical for optimal production of interferon-gamma by natural killer cells in vitro. *J Clin Invest* 1995; 96: 2578-82.
22. Nguyen KB, Cousens LP, Doughty LA, Pien GC, Durbin JE, Biron CA. Interferon alpha/beta-mediated inhibition and promotion of interferon gamma: STAT1 resolves a paradox. *Nat Immunol* 2000; 1: 70-6.
23. Lin J.D., Feng N., Sen, A. et al. Distinct Roles of Type I and Type III Interferons in Intestinal Immunity to Homologous and Heterologous Rotavirus Infections. *PLoS Pathog* 2016; 12: e1005600.
24. Middleton A.M., Chadwick M.V., Nicholson A.G. et al. Interaction of *Mycobacterium tuberculosis* with human respiratory mucosa. *Tuberculosis*. 2002; 82: 69-78.
25. Schlesinger L.S. Entry of *Mycobacterium tuberculosis* into mononuclear phagocytes. *Curr. Top. Microbiol. Immunol*. 1996; 215: 71-96.
26. de Martino M., Galli L., Chiappini E. Reflections on the immunology of tuberculosis: will we ever unravel the skein? *BMC Infect Dis*. 2014; 14 (Suppl. 1): S1.
27. Queval C.J, Brosch R., Simeone R. The macrophage: a disputed fortress in the battle against *Mycobacterium tuberculosis*. *Front Microbiol*. 2017; 8: 2284.
28. Lerner T.R., Borel S., Gutierrez M.G. The innate immune response in human tuberculosis. *Cell Microbiol*. 2015; 17: 1277-85.
29. Gou X., Pan L., Tang F., Gao H., Xiao D. The association between vitamin D status and tuberculosis in children: a meta-analysis. *Medicine*. 2018; 97: e12179.
30. Yuk J-M, Shin D-M, Lee H-M et al. Vitamin D3 induces autophagy in human monocytes/macrophages via cathelicidin. *Cell Host Microbe*. 2009; 6: 231-43.
31. Gruschel M.I., Sayes F., Simeone R., Majlessi L., Brosch R. ESX secretion systems: mycobacterial evolution to counter host immunity. *Nat Rev Microbiol*. 2016; 14: 677-91.
32. Neyrolles O., Wolschendorf F., Mitra A., Niederweis M. *Mycobacteria*, metals, and macrophage. *Immunol Rev*. 2015; 264: 249-63.
33. Flynn J.L., Chan J., Triebold K.J. et al. An essential role for interferon gamma in resistance to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Exp Med*, 1993; 178: 2249-54.
34. Cooper A.M. Dalton D.K., Stewart T.A. et al. Disseminated tuberculosis in interferon gamma gene-disrupted mic, *J Exp Med*, 1993; 178: 2243-7.
35. Ottenhoff T.H., Kumararatne D., Casanova J.L. Novel human immunodeficiencies reveal the essential role of type-I cytokines in immunity to intracellular bacteria. *Immunol Today*. 1998; 19: 491-4.
36. Schoenborn J.R., Wilson C.B. Regulation of Interferon- γ During Innate and Adaptive Immune Responses. *Advances in Immunology*. 2007; 96: 41-101.
37. Cooper A.M. Cell-mediated immune responses in tuberculosis. *Annu. Rev. Immunol*. 2009; 27: 393-422.
38. North R.J., Jung Y.J. Immunity to tuberculosis. *Annu. Rev. Immunol*. 2004; 22: 599-623.
39. Orme IM, Andersen P, Boom WH. T cell response to *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Infect. Dis*. 1993; 167: 1481-97.
40. Lin P.L., Flynn J.L. CD8 T-cells and *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Semin Immunopathol*. 2015; 37: 239-49.
41. Canaday D.H., Wilkinson R.J., Li Q. Et al. CD4⁺ and CD8⁺ T cells kill intracellular *Mycobacterium tuberculosis* by a perforin and Fas/Fas ligand-independent mechanism. *J Immunol*. 2001; 167: 2734-42.

42. Oddo M., Renno T., Attinger A. et al. Fas ligand-induced apoptosis of infected human macrophages reduces the viability of intracellular *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol.* 1998; 160: 5448-54.
43. De Libero G., Mori L. How T cells get grip on lipid antigens. *Curr. Opin. Immunol.* 2008; 20: 96-104.
44. Tanaka Y., Morita C.T., Tanaka Y., et al. Natural and synthetic non-peptide antigens recognized by human $\gamma\delta$ T cells. *Nature* 1995; 375: 155-58.
45. Harari A., Vallelian F., Meylan P.R., Pantaleo G. Functional heterogeneity of memory CD4 T cell responses in different conditions of antigen exposure and persistence, *J Immunol.* 2005; 174: 1037-45.
46. Millington KA, Innes JA, Hackforth S, et al. Dynamic relationship between IFN- γ and IL-2 profile of *Mycobacterium tuberculosis*-specific T cells and antigen load, *J Immunol.* 2007; 178: 5217-26.
47. Pai M, Denking CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, Metcalfe JZ, Cattamanchi A, Dowdy DW, Dheda K, et al. Gamma interferon release assays for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014; 27(1):3-20.
48. Joseph R.Y., Valerie E.M. QuantiFERON-TB Gold+ for the Diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *Am. Fam. Physician.* 2021;103(3):177-178.
49. Clifford V., Tebruegge M., Zufferey C. et al. Cytokine biomarkers for the diagnosis of tuberculosis infection and disease in adults in a low prevalence setting. *Tuberculosis.* 2019; 114: 91-102.

EBV-СВЪРЗАНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Лилия Грахльова¹, Анелия Гоцева², Методи Кунчев²

¹Лаборатория по цитогенетика и молекулярна биология – Военномедицинска академия, София

²Лаборатория Вирусология – Военномедицинска академия, София

EBV-ASSOCIATED MALIGNANCIES

LILIYA GRAHLYOVA¹, ANELIYA GOTSEVA², METODI KUNCHEV²

¹Laboratory of Cytogenetics and Molecular Biology – Military Medical Academy, Sofia

²Laboratory of Virology – Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

Епщайн-Бар вирус (EBV) е широко разпространен гама-херпесен вирус (HHV-4), инфектиращ около 95% от световното население. EBV е открит от Epstein, Achong и Barr през 1964 г. и е първият идентифициран човешки онкогенен вирус. Като херпесен вирус, EBV може да установи латентна или литична инфекция в прицелните клетки (В-лимфоцити и епителни клетки). EBV допринася за развитието на различни човешки тумори. Многобройни проучвания показват етиологичната роля на EBV при някои лимфоидни и епителни злокачествени заболявания. Много от неоплазмите, свързани с EBV се развиват в условия на имunosупресия или имат ендемични модели на разпространение.

Ключови думи: Епщайн-Бар вирус, гама-херпесен вирус, човешки онкогенен вирус

ABSTRACT

Epstein-Barr virus (EBV) is widely spread gamma-herpesvirus (HHV-4), infecting about 95% of the world's population. EBV was discovered by Epstein, Achong, and Barr in 1964 and was the first human oncogenic virus identified. As a herpesvirus, EBV can establish latent or lytic infection in target cells (B-lymphocytes and epithelial cells). EBV contributes to the development of various human tumors. Numerous studies indicate an etiological role of EBV in some lymphoid and epithelial malignancies. Many of the neoplasms asso-

ciated with EBV develop in the setting of immunosuppression or have endemic patterns of incidence.

Keywords: Epstein-Barr virus, gamma-herpesvirus, human oncogenic virus

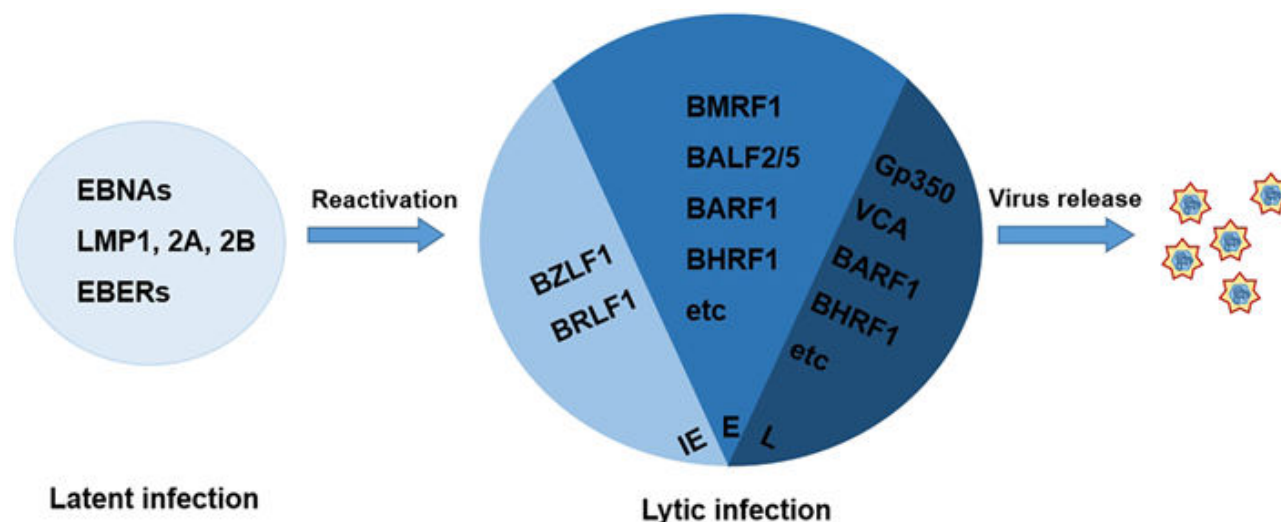
Вирусът на Epstein-Barr (EBV) е човешки лимфотропен херпесен вирус, широко разпространен сред човешката популация. Известни са два типа EBV, EBV-1 и EBV-2. EBV-1 се среща в световен мащаб, докато EBV-2 предимно в Африка. EBV-2 трансформира В-клетките по-слабо в сравнение с EBV-1. Вирусният геном представлява линейна двойноверижна ДНК (dsDNA) с повече от 100 гена (литични и латентни), кодиращи приблизително 85 протеина и около 50 некодиращи РНК [1]. EBV проявява тропизъм към назалния и орофарингеалните епител и В-лимфоцитите [2]. Вирусът навлиза в клетките посредством рецептора CD21 [3]. След първична инфекция (в детска или млада възраст), EBV остава да персистира в латентно състояние във В-лимфоцитите. При състояния на имunosупресия е възможно да настъпи реактивация на вируса. Неефективният Т-клетъчен отговор може да доведе до ексцесивна и неконтролируема В-клетъчна пролиферация. EBV използва два алтернативни начина на вирусна репликация (литична и латентна) [4]. По време на остра инфекция хуморалният имуноен отговор е насочен

срещу вирусни антигени, които са мембранни антигени, ранни антигени (EA) и вирусни капсидни антигени (VCA), ангажирани в литичния цикъл. При латентна инфекция (непродуктивна репликация) не се синтезират инфекциозни вириони, геномът е циркулярен (епизомална ДНК в ядрото) и е налице ограничена генна експресия на шест ядрени протеини (EBNA), три латентни мембранни протеини (LMP), EBV кодирани РНК (EBER) и микроРНК (miRNA) [5]. В резултат настъпват драматични промени в клетъчния фенотип, включително и растежна трансформация. Вирусните протеини, сред които EBNA-1, EBNA-2, EBNA-3A/3C и LMP-1 участват в клетъчната трансформация и апоптоза. EBER-1 и EBER-2 са маркери за латентност. EBV притежава изразена трансформационна активност по отношение на лимфоидните клетки. EBV установява различни модели на латентна генна експресия (латентност тип 0, I, II и III) [6]. Най-малко три вида латентни програми се разпознават в различни EBV-свързани тумори, според модела на експресия на вирусните гени [7]. Всяка латентност зависи от типа клетка, времето, изминало от заразяването и средата на клетката (зародишен център или периферна кръв). EBV причинява геномна нестабилност, която може да възникне, когато вирусът превключва между литична и латентна фаза. Тези две фази са силно повлияни от гена BZLF1 (Zta), който спира развитието на клетъчния цикъл и гена BRLF1 (Rta). Когато В-клетките от периферната кръв са инфектирани с EBV in vitro, се активират да пролиферират и израстват като лимфобластоидни клетъчни линии (LCL). При повторно активиране, EBV преминава за кратко през три последователни литични фази (immediate early – IE, early – E и late – L). След репликация на вирусната ДНК се експресират късни гени, които кодират главно структурни протеини, включително вирусни капсидни антигени и мембранни протеини, последвано от капсулиране на вирусния геном и производство на зрели вириони (фиг. 1). EBV може да индуцира онкогенеза

в прицелна клетка гостоприемник чрез активиране на различни сигнални пътища [8]. Латентните протеини стимулират клетъчната пролиферация и туморгенеза [9]. Все повече доказателства сочат, че литичните протеини са еднакво важни за приноса към онкогенезата) [10].

Доказано е, че EBV участва в развитието на множество злокачествени заболявания, както при имунокомпетентни, така и при имунокомпрометирани индивиди [11]. EBV е отговорен за 1.5% от човешките малигнени заболявания, сред които тумори с епителен и лимфен произход [12]. На EBV се дължат и 1.8% от всички смъртни случаи, свързани с рак, сред които се включени лимфом на Бъркит (BL), лимфом на Ходжкин (HL), В-, Т- и НК-клетъчни лимфоми, назофарингеален карцином (NPC) и стомашен карцином (EBVaGC) [13] (фиг. 2). EBV-асоциираните лимфоми са хетерогенна група хематологични злокачествени заболявания. В-клетъчните лимфоми включват BL, HL и посттрансплантационни лимфопролиферативни заболявания (PTLD). В редки случаи EBV може да инфектира необичайни мишени (NK и Т клетки), причинявайки екстранодален назален тип НК/Т клетъчен лимфом [14]. Обсъжда се връзката на EBV и с други тумори като рак на гърдата и слюнчените жлези [15]. Понастоящем ролята на EBV в патогенезата на колоректалния карцином все още е двусмислена. Няколко проучвания са установили причинно-следствена връзка между EBV и колоректалната карциногенеза [16]. Специфичното географско разпределение на някои свързани с EBV злокачествени заболявания (като BL в Екваториална Африка и NPC в Източна Азия) показва, че в развитието на асоциирани с EBV неоплазми роля имат различни екологични и генетични кофактори [17]. EBV се свързва и с лимфопролиферативни заболявания при имуносупресирани индивиди (HIV инфектирани и трансплантирани пациенти) [18]. Наличието на вирусна EBV ДНК е открита в туморни проби чрез

Фигура 1. ▼ EBV-кодирани различни продукти в латентна и литична фаза (Cao, Y. et al., 2021)



използване на техники като *in situ* хибридизация (ISH), имунохистохимия (IHC) и базирани на полимеразно-верижна реакция (PCR) молекулярни анализи.

EBV-АСОЦИИРАНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

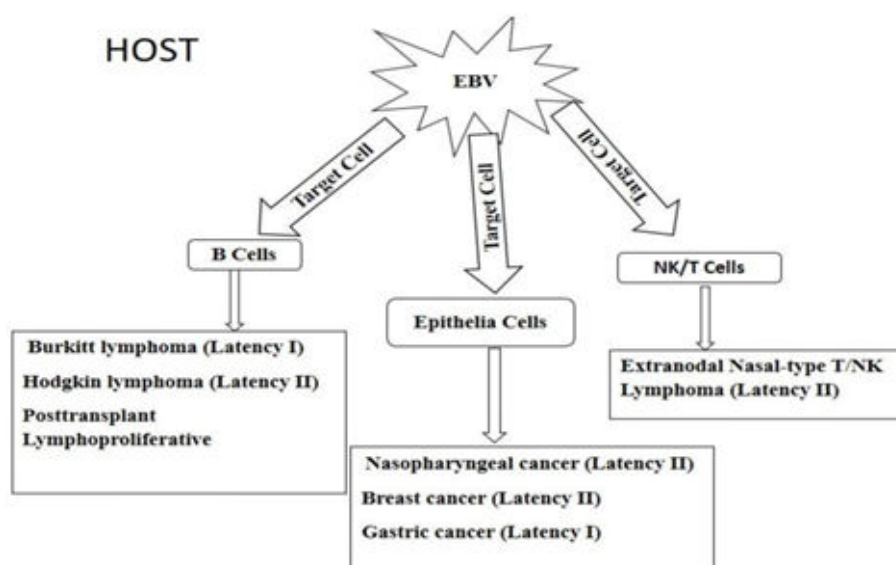
Лимфом на Бъркит (Burkitt's lymphoma – BL)

EBV първоначално е открит в биопсии на африкански пациенти с лимфом на Бъркит (BL) през 1964 г. [19]. Описан е от д-р Денис Бъркит в Уганда. Представлява рядък неходжкинов В-клетъчен лимфом с висока степен на малигненост и ендемично разпространение в Екваториална Африка и Папуа Нова Гвинея. BL засяга предимно деца, като най-високите нива на заболяемост и смъртност от BL се наблюдават в Източна Африка. През последните години честотата на BL се е увеличила, припокривайки се с епидемията от HIV и малария в ендемичния африкански регион [20]. BL се класифицира в три форми: ендемична (eBL), спорадична (sBL) и свързана с HIV. EBV може да бъде открит и при приблизително 30% от спорадичните случаи на лимфом на Бъркит и се идентифицира в 25-40% от свързаните с имунодефицит BL [21]. Ендемичната форма на BL в над 95% от случаите се свързва с EBV, честотата ѝ е 5-10 случая на 100 000 деца [22]. Отличителен белег на BL е реципрочна хромозомната транслокация между 8 и 14 хромозома, получава сливане (фузия) на локуса на тежките имуноглобулинови вериги (IGH) и с-MYC, което води до свръхекспресия на с-MYC онкогена, критична стъпка в контрола на клетъчната пролиферация [23]. eBL е силно агресивен, има много висока скорост на клетъчна пролиферация. Дерегулирана експресия на с-MYC се открива във всички форми на BL. Маркерите на клетъчната повърхност CD10 и CD77, характерни за BL предполагат, че туморните клетки могат да представляват В-клетка от зародишен център. Само EBNA-1 и EBER се експресират в EBV положителни туморни клетки на BL (латентност

тип I). Хистологично клетките на BL са мономорфни с кръгли ядра и изобилна цитоплазма и демонстрират модел на „звездно небе“. Най-честата локализация на туморния растеж е челюстта.

Лимфома на Ходжкин (Hodgkin's lymphoma – HL)

HL е лимфоидна В-клетъчна неоплазия, характеризира се с наличието на многоядрени гигантски клетки, описвани като „очи на сова“ и известни като клетки на Hodgkin/Reed Stenberg (HRS), които са заобиколени от неопластичен възпалителен инфилтрат [24]. Честотата на HL варира в зависимост от географското разпространение, пола, етническата принадлежност и социалния статус, с по-високи нива на разпространение в икономически развитите страни, в сравнение с по-слабо развитите [25]. Около 30-40% от случаите на HL в Северна Америка и Европа са докладвани като EBV положителни, докато в други части на света, като Латинска Америка, Азия и Африка, вирусът е открит в почти 100% от случаите на HL [26]. По-висока честота на свързан с EBV HL е установена при педиатрична популация пациенти (<15 години), както и при по-възрастни пациенти (>50 години) [27]. Вариантът, известен като класически лимфом на Ходжкин съставлява около 95% от всички случаи на HL и е асоцииран най-вече с EBV. Смесеният клетъчен тип HL е EBV положителен в до 96% от случаите, докато типа нодуларна склероза рядко се свързва с EBV инфекция. Наличието на EBV в неопластични клетки на HL може да повлияе на механизма на цитотоксичните Т-лимфоцити (CTL). LMP1 е мишена за CTL при здрави индивиди. Високата експресия на LMP1, LMP-2A, LMP-2B в туморните клетки на HL е индикатор за някои специфични имунологични дефицити при пациенти с това заболяване. LMP1 чрез имунохистохимични методи е открит в неопластични клетки в 33,3% от случаите, докато резултатите от ISH показват наличието на EBER RNA в 48,1% от случаите [28]. HL свързан с EBV инфекция, показва експресия на EBV гени под формата на латентност тип II.



Фигура 2.

Свързани с EBV злокачествени заболявания (Ayee R et al., 2020)

Клетките на HRS показват силна експресия на LMP1, въпреки че липсва експресия на EBNA2.

EBV положителен дифузен голям В-клетъчен лимфом (EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma – EBV-positive DLBCL)

EBV-positive DLBCL спада към В-клетъчна неоплазия, характеризираща се с наличието на EBV положителна лимфоидна пролиферация. Първоначално класифициран като DLBCL, който обхваща биологично и клинично хетерогенна група от лимфоми с обща морфологични белези. EBV-positive DLBCL е разграничен като отделно новообразуване в класификацията на СЗО от 2008 г. Установява се при пациенти над 50 години, предимно мъже, с честота на разпространение от 5 до 15% от всички DLBCLs в Азия и Латинска Америка и под 5% в Европа. Геномни профили показват засягане на IGH локуса (14q32) под 15% от случаите, както и дубликация на хромозома 9 в района 9p24.1, който води до повишена експресия на PDL1 и PDL2 гените, а експресионните – активация на JAK/STAT и NF-κB сигналните пътища [29].

Проведените многобройни проучвания при другите хематологични неоплазми като хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ), остра миелоидна левкемия (ОМЛ) и множествен миелом (ММ) не предоставят категорични доказателства за причинно-следствена връзка между EBV инфекцията и възникването на заболяването. Всички изследвания показват, че наличието на EBV инфекция е свързана с по-лоша прогноза, по-ниска преживяемост и по-висок риск от трансформация [29, 30, 31].

Назофарингеален карцином (Nasopharyngeal carcinoma – NPC)

През 1970 г. EBV ДНК е открита в тъкани от пациенти с NPC, представляващ злокачествен тумор на плоскоклетъчния сквамозен епител на назофаринкса. NPC е един от най-често срещаните тумори в Южен Китай, Югоизточна Азия и Северна Африка [33]. В ендемичните региони на NPC, EBV допринася за 95% от случаите на NPC и 100% от смъртността, свързана с NPC. В райони с ниска честота 20% от случаите на NPC и 80% от смъртността от NPC се асоциират с EBV [34]. При NPC експресията на литични EBV гени се наблюдава в горните слоеве на диференцирания епител, но не и в недиференцираните базални слоеве [35]. Вирусната инфекция в епителните клетки е клонална по произход, развиваща се от клонална пролиферация на единична EBV инфектирана епителна клетка. EBV инфекцията нарушава целостта на епитела, докато клетъчната диференциация насърчава литичната вирусна репликация [36]. Рецептор, свързан с епителен растежен фактор (EphA2), благоприятства навлизането на EBV в епителните клетки [37]. Патогенната роля на EBV в развитието на NPC се подчертава от клетъчните сигнални пътища (включително Wnt/β-катенин, JAK/STAT, PI3k/Akt/mTOR, EGFR/MAPK и NF-κB пътища), които се модулират от EBV

онкопротеини или некодиращи РНК [38]. NPC експресират генни продукта на EBV латентност тип II (LMP-1, LMP-2, EBNA-1) в допълнение към експресията на вирусно кодирани EBER RNA. От всички латентни генни продукти на EBV, LMP-1 е открит в около две трети от случаите на NPC, което показва ключовата роля на този протеин в туморогенезата. Назоендоскопското изследване с биопсия, остава текущия златен стандарт за клиничното откриване на NPC, но методът е инвазивен и не е подходящ за асимптоматични индивиди. Проучванията установиха наличието на серологичен прозорец, при който нивата на EBV-VCA IgA Ат са повишени и устойчиви, което предхожда клиничното начало на NPC, което предполага EBV-VCA IgA като ранен маркер на NPC [39]. Комбинираното откриване на VCA-IgA с EBNA1-IgA дава възможност за диагностицирането на пациенти с NPC с подобрена специфичност и чувствителност [40]. Рискът от NPC корелира позитивно с повишеното плазмено натоварване на EBV ДНК [41].

EBV-свързани стомашни карциноми (EBV-associated gastric cancer – EBVaGC)

EBVaGC е определен като специфичен молекулярен подтип рак на стомаха. Тъканно-базиран ISH методи силно предполагат връзка на EBV инфекцията и стомашния карцином (GC). Свързаният с EBV рак на стомаха (EBVaGC) представлява около 10% от всички докладвани случаи на GC [42]. От 1992 г. датира първата демонстрация на EBV в типични стомашни аденокарциноми [43]. Повече от 80% от EBVaGC показват морфологичен тип лимфоепителиомаподобен карцином (LELC) [44]. Една от уникалните характеристики, които отличават EBVaGC от не-EBVaGC е моноклоналната пролиферация на стомашни епителни клетки, латентно инфектирани с EBV и предполагащи присъствието на вируса в ранните етапи на туморогенезата [45]. EBVaGC се среща предимно в проксималната част на стомаха, включително кардията, фундуса и тялото, за разлика от не-EBVaGC, чиято локализация е предимно в антрума [46]. EBVaGC принадлежи към латентност тип I или II, в който се експресират EBERs, EBNA-1, BARTs, LMP-2A и BART miRNAs. Генетичните промени, които са характерни за EBVaGC, включват чести мутации в PIK3CA и ARID1A и амплификация на JAK2 и PD-L1/L2 [47]. Приблизително 9% от пациентите с рак на стомаха са EBV-положителни и тези случаи имат различен молекулярен фенотип и клинични характеристики [48]. Тумори, положителни за EBV показват повтарящи се мутации на PIK3CA, екстремно хиперметиране на ДНК и амплификация на JAK2, CD274 (известен също като PD-L1) и PDCD1LG2 (известен също като PD-L2) [49]. Златният стандарт за идентифициране на EBV инфекция е ISH за откриване на EBER1, който е в изобилие в заразените клетки. Честотата на EBV инфекцията при стомашен карцином варира от 2 до 20% [50]. Повечето публикувани проучвания показват връзка с мъжкия пол (приблизително два

пъти повече е засягането на мъжете, отколкото на жените), което е потвърдено от няколко мета-анализа [51].

Лимфопролиферативно разстройство след трансплантация (Post-transplant lymphoproliferative disorder – PTLD)

PTLD е вид злокачествено заболяване с живото-застрашаващи усложнения при реципиенти на трансплантирани солидни органи и алографти на хемопоеитични стволови клетки [52]. PTLD се развива в резултат на повишена пролиферация на В-клетки след трансплантация и е свързан основно с EBV [53]. Вирусният геном е открит в над 90% от В-клетките на пациенти с PTLD след първична инфекция или реактивация на вируса от латентно инфектирани клетки след имunosупресивна терапия приложена, за да се избегне отхвърлянето на алографта [54]. Употребата на имunosупресори води до изчерпване на EBV специфичните Т-клетки и нарушаване на баланса между имунната система и латентния вирус, което става причина за реактивация на EBV [55]. Нарушаването на EBV специфичното Т-клетъчно медирано имунно наблюдение води до неконтролируем лимфопролиферативен взрив, който обуславя развитието на PTLD при трансплантирани пациенти [56]. Установено е, че общата честота на PTLD е по-висока при деца, отколкото при възрастни, поради повишен предтрансплантационен EBV серонегативен статус в детска възраст.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

EBV е повсеместно разпространен херпесен вирус с доказан онкогенен потенциал. По-голямата част от възрастната популация има антитела срещу вируса. EBV се свързва с голямо разнообразие от злокачествени заболявания, чиято патогенеза включва сложно взаимодействие между различни модели на експресия на вирусни гени и клетъчни генетични промени. В В-клетките вирусът установява доживотна латентност със спорадични реактивации.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Tarbouriech N, Buisson M, Gйoui T, Daenke S, Cusack S, Burmeister WP. Structural genomics of the Epstein-Barr virus. *Acta Crystallogr Sect D: Biol Crystallogr*. 2006;62(10):1276-85.
2. Borza C.M., Hutt-Fletcher L.M. Alternate replication in B cells and epithelial cells switches tropism of Epstein-Barr virus. *Nat. Med*. 2002; 8:594-599.
3. Hutt-Fletcher LM. Epstein-Barr entry. *J Virol* 81:7825-7832, 2007.
4. Tsurumi T., Fujita M., Kudoh A. Latent and lytic Epstein-Barr virus replication strategies. *Rev. Med. Virol*. 2005; 15:3-15.
5. Thompson MP, Kurzrock R. Epstein-Barr Virus and Cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;10(3):803-21.
6. Huang, W., Bai, L. & Tang, H. Epstein-Barr virus infection: the micro and macro worlds. *Virol J* 20, 220 (2023).
7. Hui K.F., Yiu S.P.T., Tam K.P., Chiang A.K.S. Viral-Targeted Strategies Against EBV-Associated Lymphoproliferative Diseases. *Front. Oncol*. 2019; 9:81.
8. Luo, Y., Liu, Y., Wang, C. et al. Signaling pathways of EBV-induced oncogenesis. *Cancer Cell Int* 21, 93 (2021).
9. Young L.S. Dawson C.W., Eliopoulos A.G. The expression and function of Epstein-Barr virus encoded latent genes. *Mol. Pathol*. 2000;53:238-247.

10. Shannon-Lowe C., Rickinson A. The Global Landscape of EBV-Associated Tumors. *Front. Oncol*. 2019;9:713.
11. Ocheni S, Olusina DB, Oyekunle AA, Ibegbulam O, Kruger N, Bacher U, Zander AR. EBV-Associated Malignancies. *The Open Infectious Dis J*. 2010; 4:101-112.
12. Cao, Y., Xie, L., Shi, F. et al. Targeting the signaling in Epstein-Barr virus-associated diseases: mechanism, regulation, and clinical study. *Sig Transduct Target Ther* 6, 15 (2021).
13. Ayece R, Ofori MEO, Wright E, Quaye O. Epstein Barr Virus Associated Lymphomas and Epithelia Cancers in Humans. *J Cancer*. 2020 Jan 17;11(7):1737-1750.
14. Fox CP, Shannon-Lowe C, Rowe M. Deciphering the role of Epstein-Barr virus in the pathogenesis of T and NK cell lymphoproliferations. *Herpesviridae*. 2011; 2:8.
15. Mozaffari H.R., Ramezani M., Janbakhsh A., Sadeghi M. Malignant Salivary Gland Tumors and Epstein-Barr Virus (EBV) Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2017; 18:1201-1206.
16. Tafvizi F., Fard Z.T., Assareh R. Epstein-Barr virus DNA in colorectal carcinoma in Iranian patients. *Pol. J. Pathol*. 2015; 66:154-160.
17. Mundo, L.; Leoncini, L.; Accardi-Gheit, R. Epstein-Barr Virus Infection in Cancer. *Cancers* 2023, 15, 4659.
18. Longnecker R.M., Kieff E., Cohen J.I. *Fields Virology*. 6th ed. Volume 1 Wolters Kluwer Health Adis (ESP); Alphen aan den Rijn, The Netherlands: 2013. Epstein-Barr virus.
19. Epstein M.A., Achong B.G., Barr Y.M. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet*. 1964; 15:702-703.
20. Orem J, Mbidde EK, Lambert B, de Sanjose S, Weiderpass E. Burkitt's lymphoma in Africa, a review of the epidemiology and etiology. *Afr Health Sci*. 2007 Sep;7(3):166-75.
21. Crawford DH. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2001. Biology and disease associations of Epstein-Barr virus; pp. 356461-356473.
22. Bornkamm GW. Epstein Barr virus and the pathogenesis of Burkitt's lymphoma: More questions than answers. *International journal of cancer*. 2009; 124:1745-55.
23. Guikema JE, Schuurin E, Kluin PM. Structure and consequences of IGH switch breakpoints in Burkitt lymphoma. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2008;(39):32-6.
24. Mirsadraee S, Farzadnia M, Heidary F. et al. A Comparative Immunohistochemical Diagnosis of Hodgkin's lymphoma with Conventional Method. *Medical journal of mashhad university of medical sciences*. 2010; 53:214921.
25. Mozaheb Z, Aledavood A, Farzad F. Distributions of major subtypes of lymphoid malignancies among adults in Mashhad, Iran. *Cancer epidemiology*. 2011; 35:26-9.
26. Glaser SL, Lin RJ, Stewart SL. et al. Epstein Barr virus-associated Hodgkin's lymphoma: epidemiologic characteristics in international data. *International journal of cancer*. 1997; 70:375-82.
27. Jarrett R.F, Gallagher A, Jones D.B. Detection of Epstein-Barr virus genomes in Hodgkin's disease: relation to age. *J. Clin. Pathol*. 1991; 44:844-848.
28. Cickusic E, Mustedanagic-Mujanovic J, Iljazovic E, Karasalihovic Z, Skaljic I. Association of Hodgkin's lymphoma with Epstein Barr virus infection. *Bosn J Basic Med Sci*. 2007 Feb;7(1):58-65.
29. Ross, A.M.; Leahy, C.I.; Neylon, F.; Steigerova, J.; Flodr, P.; Navratilova, M.; Urbankova, H.; Vrzalikova, K.; Mundo, L.; Lazzi, S.; et al. Epstein-Barr Virus and the Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Life* 2023, 13, 521.
30. Movassagh M, Oduor C, Forconi C, Moormann AM, Bailey JA. Sensitive detection of EBV microRNAs across cancer spectrum reveals association with decreased survival in adult acute myelocytic leukemia. *Sci Rep*. 2019 Dec 30;9(1):20321.
31. Grywalska E, Pasiarski M, Sosnowska-Pasiarska B, Macek P, Rolinska A, Samardakiewicz M, Ludian J, Gyzdz S, Rolinski J. Programmed cell death 1 expression and Epstein-Barr virus infection in chronic lymphocytic leukaemia: a prospective cohort study. *Cancer Manag Res*. 2019;11:7605-7618.
32. Xia B, Wang X, Yang R, Mengzhen L, Yang K, Ren L, Li S, Wang S, Zhang Y. Epstein-Barr virus infection is associated with clinical characteristics and poor prognosis of multiple myeloma. *Biosci Rep*. 2019 Oct 30;39(10):BSR20190284.
33. Hila L., Farah F, Ayari H. et al. Epidemiological study, immunohistochemistry and in situ hybridization studies of nasopharyngeal carcinomas: A Tunisian report. *Pathologie Biologie*. 2009; 57:427-9.
34. Khan G, Fitzmaurice C., Naghavi M., Ahmed L. A. (2020). Glo-

- bal and regional incidence, mortality and disability-adjusted life-years for Epstein-Barr virus-attributable malignancies, 1990-2017. *BMJ Open* 10: e 037505.
35. Dawson, C. W., Port, R. J. & Young, L. S. The role of the EBV-encoded latent membrane proteins LMP1 and LMP2 in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma (NPC). *Semin. Cancer Biol.* 22, 144-153 (2012).
 36. Yu, F.; Lu, Y.; Li, Y.; Uchio, Y.; Pangnguriseng, U.A.; Kartika, A.V.; Iizasa, H.; Yoshiyama, H.; Loh, K.S. Epstein-Barr Virus Infection of Pseudostratified Nasopharyngeal Epithelium Disrupts Epithelial Integrity. *Cancers* 2021, 12, 2722.
 37. Zhang, H. et al. Ephrin receptor A2 is an epithelial cell receptor for Epstein-Barr virus entry. *Nat. Microbiol.* 3, 1-8 (2018).
 38. Richardo, T.; Prattapong, P.; Ngernsombat, C.; Wisetyaningsih, N.; Iizasa, H.; Yoshiyama, H.; Janvilisri, T. Epstein-Barr Virus Mediated Signaling in Nasopharyngeal Carcinoma Carcinogenesis. *Cancers* 2020, 12, 2441.
 39. Ji M. F., Wang D. K., Yu Y. L., Guo Y. Q., Liang J. S., Cheng W. M., et al. (2007). Sustained elevation of Epstein-Barr virus antibody levels preceding clinical onset of nasopharyngeal carcinoma. *Br. J. Cancer* 96, 623-630.
 40. Liu W., Li H., Sheng H., Liu X., Chi P., Wang X., et al. (2020). A randomized controlled trial on evaluation of plasma Epstein-Barr virus biomarker for early diagnosis in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Adv. Ther.* 37, 4280-4290.
 41. Plasma Epstein-Barr virus DNA and risk of nasopharyngeal carcinoma in a prospective seropositive population. Chen WJ, Xu WN, Wang HY, et al. *BMC Cancer.* 2021;21.
 42. J6come AadA, Lima Emd, Kazzi Al. et al. Epstein-Barr virus-positive gastric cancer: a distinct molecular subtype of the disease? *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2016; 49:150-7.
 43. Shibata, D. & Weiss, L. M. Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinoma. *Am. J. Pathol.* 140, 769-774 (1992).
 44. van Beek J, Zur Hausen A, Klein Kranenbarg E. et al. EBV-positive gastric adenocarcinomas: a distinct clinicopathologic entity with a low frequency of lymph node involvement. *Journal of Clinical Oncology.* 2004; 22:664-70.
 45. Uozaki H, Fukayama M. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma-viral carcinogenesis through epigenetic mechanisms. *International journal of clinical and experimental pathology.* 2008;1:198.
 46. Song H-J, Kim K-M. Pathology of Epstein-Barr virus -associated gastric carcinoma and its relationship to prognosis. *Gut and liver.* 2011;5:143.
 47. Shinozaki-Ushiku A, Kunita A and Fukayama M: Update on Epstein-Barr virus and gastric cancer (Review). *Int J Oncol* 46: 1421-1434, 2015.
 48. Matsusaka, K. et al. Classification of Epstein-Barr virus-positive gastric cancers by definition of DNA methylation epigenotypes. *Cancer Res.* 71, 7187-7197 (2011).
 49. Bass, A. J. et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 513, 202-209 (2014).
 50. Fukayama M and Ushiku T: Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Pathol Res Pract.* 207:529-537. 2011.
 51. Camargo MC, Murphy G, Koriyama C, et al: Determinants of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer: an international pooled analysis. *Br J Cancer.* 105:38-43. 2011.
 52. Rasche L, Kapp M, Einsele H, Mielke S. EBV-induced posttransplant lymphoproliferative disorders: a persisting challenge in allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2014 Feb; 49(2):163-7.
 53. Kim HJ, Ko YH, Kim JE, Lee SS, Lee H, Park G, et al; Hematopathology Study Group of the Korean Society of Pathologists. Epstein-Barr Virus-Associated Lymphoproliferative Disorders: Review and Update on 2016 WHO Classification. *J Pathol Transl Med.* 2017 Jul; 51(4):352-358.
 54. Green M. Management of Epstein-Barr virus-induced post-transplant lymphoproliferative disease in recipients of solid organ transplantation. *American Journal of Transplantation.* 2001;1 &103-8.
 55. Nijland ML, Kersten MJ, Pals ST. et al. Epstein-Barr Virus-positive Posttransplant Lymphoproliferative Disease After Solid Organ Transplantation: Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Management. *Transplantation direct.* 2016;2.
 56. Show AL, Martinez OM. Epstein-Barr virus: evasive maneuvers in the development of PTL. *American Journal of Transplanta-*

АКТУАЛНИ ДИАГНОСТИЧНО-ЛЕЧЕБНИ ПРОБЛЕМИ

ОЧНО ЗАСЯГАНЕ ПРИ ЛАЙМСКА БОРЕЛИОЗА

Анелия Гоцева¹, Атанас Калайджиев²

¹Лаборатория „Вирусология“ – Военномедицинска академия, София

²Клиника по очни болести – Военномедицинска академия, София

OCULAR INVOLVEMENT IN LYME BORRELIOSIS

ANELIYA GOTSEVA¹, ATANAS KALAYDZHIEV²

¹Laboratory of Virology – Military Medical Academy, Sofia

²Clinic of Ophthalmology – Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

Лаймската борелиоза или Лаймската болест е най-често съобщаваната инфекция, пренасяна от кърлежи в САЩ и Европа. Офталмологичните прояви са разнообразни и неспецифични, възможността за очно засягане обичайно не се взема под внимание. Диагнозата на очните прояви на Лаймска борелиоза е трудна за потвърждение и остава предизвикателство. Макар и сравнително рядко, очни находки се наблюдават обикновено във 2-ри или 3-ти стадий на заболяването.

Ключови думи: лаймска борелиоза, очно засягане

ABSTRACT

Lyme borreliosis or Lyme disease is the most commonly reported tick-borne infection in the United States and Europe. The ophthalmological presentations were varied and nonspecific, the possibility of ocular involvement has habitually not been taken into account. The diagnosis ocular presentations of Lyme borreliosis is difficult to confirm and remains challenging. Although relatively uncommon ocular findings is usually seen in the 2nd or 3rd stage of the disease.

Keywords: Lyme borreliosis, ocular involvement

Лаймската борелиоза или Лаймската болест (ЛБ, Lyme borreliosis, Lyme disease) е идентифицирана като самостоятелно заболяване през 1975 г. от Steere и сътр. [1]. Причинителят е открит през 1981 г. от Willi Burgdorfer [2]. В България първият случай на ЛБ е установен и описан от Савова и сътр. през 1988 г. [3].

Три геновида на спирохетата *Borrelia burgdorferi sensu lato* са основно отговорни за ЛБ при хора: *B. burgdorferi sensu stricto* (т.е. *B. burgdorferi*) в Северна Америка, *Borrelia afzelii* и *Borrelia garinii* (и по-рядко *B. burgdorferi*) в Европа. В глобален аспект четири вида кърлежи от комплекса *Ixodes ricinus* са основните вектори за предаването на *B. burgdorferi sensu lato* при хората – *Ixodes ricinus*, *Ixodes persulcatus*, *Ixodes scapularis* и *Ixodes pacificus*. *B. burgdorferi* се свързва с развитието на артрит, *B. afzelii* дава предимно кожни прояви, а *B. garinii* проявява невротропизъм [4]. Като кърлежово-преносимо заболяване ЛБ показва относително постоянни сезонни пикове на еритема мигранс (ЕМ), свързана с биологичната активност на кърлежите, докато случаи на дисеминирана или късна ЛБ се срещат цялгодишно.

Заболяването протича в три стадия: ранен, дисеминиран и хроничен [5]. В ранния стадий на

ЛБ 60-80% от пациентите имат класическата проява ЕМ, която представлява бавно разширяваща се кожна лезия, най-често тип "биво̀лско око". ЕМ е патогномоничен белег на първи стадий на ЛБ. Конституционални оплаквания, като треска, общо неразположение, умора, артралгии и миалгии могат да придружават ЕМ. При липса на етиологична терапия заболяването преминава в дисеминиран стадий няколко седмици след първоначалната експозиция, при който настъпва засягане на нервната система, ставите, сърцето и очите. ЛБ може да протече с различни очни прояви с честота ~1% [6]. Първият случай на потвърдена очна лаймска борелиоза е описан през 1985 г. от Steere et al. По време на ранна дисеминирана и късно дисеминирана ЛБ са докладвани кератит, иридоциклит, витреит, мултифокален хориоидит, ексудативно отлепване на ретината и панофталмит. Ранното антибиотично лечение е ефективно за предотвратяване на късни прояви на заболяването.

Очни симптоми, включително фотофобия, конюнктивит и периорбитален оток са описани при до 11% от пациентите с остра инфекция [7]. Конюнктивитът е най-честата очна находка в първи и втори стадий [8]. Преходен неспецифичен фоликуларен конюнктивит е наблюдаван при 7-11% от случаите на ранна ЛБ [9]. Във втори или трети стадий на заболяването са докладвани увеит, невротетинит, васкулит на ретината, хориоидит и панувеит [10]. Най-често съобщаваният симптом при пациентите с увеит е намалена зрителна острота. Описани са петна от памук ("wool spots") като възможен признак на ретинит при ЛБ [11]. Очните борелиозни прояви показват характеристики, наподобяващи тези, наблюдавани при сифилис [12]. Загубата на зрение може да бъде в резултат на инфекция с *Borrelia*. Очната ЛБ трябва да бъде включена в диференциалната диагноза на едностранна слепота, особено при епидемиологична анамнеза за кърлежова експозиция и пребиваване в ендемичен регион за ЛБ [13]. Описани са серия от случаи на седем пациенти с набор от прояви, включващи от остра загуба на зрение до хроничен увеит [14]. По подобен начин са съобщени трима серопозитивни за ЛБ пациенти с васкулит, за който не са открити други причини [15]. Докладван е случай на 67-годишен пациент с данни за рецидивиращ иридоциклит и артрит с двустранна, прогресираща, асиметрична кристална кератопатия. В експлантирания роговичен графт, както и ретроспективно в роговичния препарат от първата кератопластика са намерени интракорнеални доказателства за *Borrelia garinii* чрез полимеразна верижна реакция (PCR) и електронна микроскопия (EM), но със слаба реакция в имуноблот (WB). Експлантирани проби от роговица с етиологично неясна кристална кератопатия будят подозрение за очна ЛБ [16]. Оптичен неврит е описан във връзка с менинго-радикулит и хроничен енцефаломиелит при невроборелиоза [17]. Докладвани са два случая на български пациенти, които са развили ретробулбарен оптичен неврит и кистоиден оток на макулата

като единствена (изолирана) клинична проява на ЛБ [18]. Във втори и трети стадий на ЛБ е възможно развитието на еписклерит, кератит, увеит, ексудативно отлепване на ретината и невроофтальмологични прояви [19]. Кератитът е добре документирана очна презентация на персистираща инфекция с *Borrelia*, често има двустранно представяне, но са съобщени и случаи на едностранен кератит [20, 21]. Стромалният кератит се появява късно и се характеризира с наличие на повърхностни и дълбоки, мъгливи корнеални инфилтрати [22]. Кератитът успешно се повлиява от лечение с локални стероиди, което предполага имуноген патогенетичен механизъм. Антимикробната терапия е от синергична полза и се провежда с подходящи антибиотични схеми. При някои пациенти заболяването може да бъде последвано от постинфекциозни усложнения.

Диагностиката на очната ЛБ е трудна. Надеждна клинична оценка е възможна само в случаите на наличие на типична ЕМ. Основното ограничение на серологичното изследване е, че специфичните anti-*Borrelia* IgG и дори IgM антитела могат да персistirат дълго време след успешно проведена етиологична терапия [23, 24, 25]. Количеството на антителата намалява бавно след лечение, но резултатите от Western blot (WB), който е потвърдителен качествен тест, не се променят значително в периода след антимикробното лечение. По този начин серологичното изследване не може да се използва за определяне наличието на активна инфекция или адекватност на етиотропната терапия [26]. Липсва златен стандарт за диагностика на ЛБ. CDC (Centers for Disease Control and Prevention) препоръчва двустепенен диагностичен подход предимно за пациенти с дисеминирано заболяване. Положителните резултати от скрининговото серологично изследване (ELISA, CLIA) е необходимо да бъдат верифицирани с потвърдителен метод (WB). Хетерогенност на щамовете на *B. burgdorferi* в Европа затруднява тълкуването на резултатите от имуноблот. Понякога резултатите от серологичните тестове се тълкуват погрешно, което води до неправилно поставена или забавена диагноза. Очните прояви при ЛБ се считат за тежки, поради което се препоръчва терапия с цефалоспоринови втора или трета генерация (цефтриаксон или цефотаксим) [27].

Няма специфичен терапевтичен режим за пациенти с анамнеза за документирана Лаймска болест и офталмологични прояви. Липсата на характерно за ЛБ очно засягане, както и поради факта, че положителната серология може да персistirа дълго, дори след успешно проведено лечение, затруднява офталмолога и налага необходимостта от систематичен и рационален подход в терапевтичното поведение.

Възприемчивостта към ЛБ е всеобща, най-много заболявания се регистрират през месеците от юли до септември, разпространението ѝ е предимно спорадично и боледуват хора от различни възрас-

тови групи. Профилактиката се провежда в няколко направления. В ендемичните райони се изпълняват медицински и ветеринарномедицински мерки [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лаймската борелиоза е системно заболяване, пренасяно от кърлежи, с многолика клинична симптоматика. Съобщава се за възможно, макар и рядко засягане на очите по време на всички стадии на ЛБ, но най-често в късните етапи. При пациенти с офталмологични находки, за които се предполага, че могат да бъдат свързани с ЛБ, диагнозата се основава на общ и офталмологичен преглед, анамнеза за ухапване от кърлеж, доказване на специфични антитела и при липса на доказателства за алтернативна диагноза. Офталмологът може да подозира ЛБ при възпалителни очни синдроми с необичайни биомикроскопски или ангиографски находки.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Steere, A. C.; Malawista, S. E.; Snyderman, D. R.; Shope, R. E.; Andiman, W. A.; Ross, M. R.; Steele, F. M.: Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three connecticut communities. *Arthritis Rheum* 20 (1977), 7-17.
2. Burgdorfer, W.; Barbour, A. G.; Hayes, S. F.; Benach, J. L.; Grunwaldt, E.; Davis, J. P.: Lyme disease - A tick-borne spirochetosis? *Science* 216 (1982), 1317-1319.
3. Savova Y, Angelov L, Vaptsarov I. Erythema migrans and Lyme disease. *Dermatology and Venerology* 1988; 2: 62-65.
4. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med*. 2001 Jul 12; 345(2):115-25.
5. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet*. 2012 Feb 4; 379(9814):461-73.
6. Mikkila HO, Seppala IJ, Viljanen MK, Peltomaa MP, Karma A. The expanding clinical spectrum of ocular Lyme borreliosis. *Ophthalmology*. 2000 Mar; 107(3):581-7.
7. Steere AC, Bartenhagen NH, Craft JE, et al. The early clinical manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med*. 1983; 99(1): 76-82.
8. Mora P, Carta A. Ocular manifestations of Lyme borreliosis in Europe. *Int J Med Sci*, 2009;6(3):124-125.
9. Bernard A, Seve P, Abukhashabh A, et al. Lyme-associated uveitis: Clinical spectrum and review of literature. *European Journal of Ophthalmology*. 2020; 30(5):874-885.
10. Agarwal, A.; Rubsam, A.; zur Bensen, L.; Pichi, F.; Neri, P.; Pleyer, U. A Comprehensive Update on Retinal Vasculitis: Etiologies, Manifestations and Treatments. *J. Clin. Med*. 2022, 11, 2525.
11. Klaeger AJ, Herbort CP. Cotton wool spots as possible indicators of retinal vascular pathology in ocular Lyme borreliosis. *Int Ophthalmol*. 2008.
12. Karma A, Seppala I, Mikkila H, Kaakkola S, Viljanen M, Tarkkanen A (1995) Diagnosis and clinical characteristics of ocular Lyme borreliosis. *Am J Ophthalmol* 119; 127-135.
13. Patterson-Fortin J, Kohli A, Suarez MJ, Miller PE. Ocular Lyme borreliosis as a rare presentation of unilateral vision loss. *BMJ Case Rep*. 2016 Apr 25; 2016: bcr2016215307.
14. Leys AM, Schonherr U, Lang GE, Naumann GO, Goubau P, Honore A, Valvekens F. Retinal vasculitis in Lyme borreliosis. *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 1995; 259:205-14.
15. Smith JL, Winward KE, Nicholson DF, Albert DW. Retinal vasculitis in Lyme borreliosis. *J Clin Neuroophthalmol*. 1991 Mar; 11(1):7-15.
16. Dietrich T, Geissdorfer W, Schlotzer-Schrehardt U, Holbach L, Schoerner C, Seitz B. Borrelia-associated crystalline keratopathy with intracorneal detection of *Borrelia garinii* by electron microscopy and polymerase chain reaction. *Cornea*. 2008 May; 27(4):498-500.
17. Blanc F, Ballonzoli L, Marcel C, De Martino S, Jaulhac B, de Seze J. Lyme optic neuritis. *J Neurol Sci*, 2010;295(1-2):117-119.
18. Tzoukeva, Alexandra, Kaprelyan, Ara, Radkova, Diana, Arabadjieva, Daniela. Retrobulbar optic neuritis and cystoid macular edema as a first manifestation of Lyme disease. *Scripta Scientifica Medica*, vol. 46, No 4, 2014, pp. 48-50.
19. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet*. 2012 Feb 4; 379(9814):461-73.
20. Oldham, G.W.; Seitzman, G.D. Unilateral Posterior Stromal Keratitis Possibly Secondary to Lyme Disease. *Cornea* 2013, 32, 196-198.
21. Miyashiro, M.J.; Yee, R.W.; Patel, G.; Ruiz, R.S. Lyme Disease Associated with Unilateral Interstitial Keratitis. *Cornea* 1999, 18, 115-116.
22. Balcer, L.J.; Winterkorn, J.M.; Galetta, S.L. Neuro-Ophthalmic Manifestations of Lyme Disease. *J. Neuroophthalmol*. 1997, 17, 108-121.
23. Johnson BJB. Lyme disease: an evidence-based approach. Laboratory diagnostic testing for *Borrelia burgdorferi* infection, 2011, https://www.cdc.gov/lyme/resources/halperin_2012_chap4_johnsonb.pdf (accessed 17 July 2017).
24. Kalish RA, McHugh G, Granquist J, Shea B, Ruthazer R, Steere AC. Persistence of immunoglobulin M or immunoglobulin G antibody responses to *Borrelia burgdorferi* 10-20 years after active Lyme disease. *Clin Infect Dis*. 2001; 33(6):780-785.
25. Feder, H. M., Jr., M. A. Gerber, S. W. Luger, and R. W. Ryan. 1992. Persistence of serum antibodies to *Borrelia burgdorferi* in patients treated for Lyme disease. *Clin. Infect. Dis*. 15:788-793.
26. Steere AC, Strle F, Wormser GP, Hu LT, Branda JA, Hovius JW, Li X, Mead PS. Lyme borreliosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Dec 15; 2:16090.
27. Schnarr S, Franz JK, Krause A, Zeidler H. Infection and musculoskeletal conditions: Lyme borreliosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006 Dec; 20(6):1099-118.
28. Христова И. Лаймска болест. В: Кантарджиев Т., Шаламанов Д., ред. Епидемиология на инфекциозните болести. Част втора Специална епидемиология. Университетско издателство „Св.Климент Охридски“, София, ISBN 978-954-07-5538-0, 2022, 232-237.

ЧОВЕШКИ КОРОНАВИРУСИ

АНЕЛИЯ ГОЦЕВА

Лаборатория „Вирусология“ – Военномедицинска академия, София

HUMAN CORONAVIRUSES

ANELIYA GOTSEVA

Laboratory of Virology – Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

Идентифицирани са седем коронавируса, които заразяват хората и като цяло могат да бъдат класифицирани като нископатогенни HCoV, които включват HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 и HCoV-HKU и високопатогенни HCoV, които включват SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2. Инфекциите, причинени от нископатогенните ендемични HCoV са свързани с леки симптоми на горните дихателни пътища (“обикновена настинка”). Високопатогенните HCoV представляват значителна заплаха за общественото здраве.

Ключови думи: обикновена настинка, HCoV, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2

ABSTRACT

Seven coronaviruses that infect humans have been identified and in general can be classified into low pathogenic HCoV, which include HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 and HCoV-HKU, and highly pathogenic HCoV, which include SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2. Infections caused by seasonal low pathogenic HCoV are endemic globally and associated with mild upper respiratory symptoms (“common cold”). Highly pathogenic HCoV pose a substantial threat to public health.

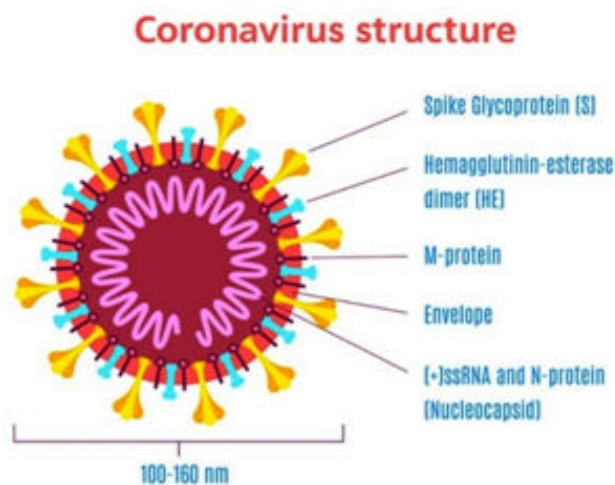
Keywords: common cold, HCoV, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2

Коронавирусите (CoV) са голямо семейство (сем. Coronaviridae) генетично разнообразни вируси с най-голям РНК геном (30 kb). Електронномикроскопският им образ наподобява “слънчева корона”, откъдето произлиза и наименованието им. Подсемейство Orthocoronavirinae включва род Alphacoronavirus (Alpha-CoV), Betacoronavirus (Beta-CoV), Deltacoronavirus (Delta-CoV) и Gamma-coronavirus (Gamma-CoV) [1]. Alpha-CoV и Beta-CoV заразяват бозайници, докато Delta-CoV и Gamma-CoV заразяват предимно птици [2]. Прилепите служат като основен резервоар за CoV, имащи потенциала да прескочат междувидовата бариера. Досега са идентифицирани 7 човешки CoV, които предизвикват заболявания при хората: HCoV-229E (1965), HCoV-OC43 (1967), SARS-CoV (2003), HCoV-NL63 (2004), HCoV-HKU1 (2005), MERS-CoV (2012) и SARS-CoV-2 (2019).

HCoV-229E е първият идентифициран човешки коронавирус. HCoV-OC43 е открит първоначално при пациент със симптоми на обикновена настинка. HCoV-NL63 е изолиран за първи път от аспирант на 7-месечно кърмаче с бронхиолит, а HCoV-HKU1 от пациент с пневмония в Хонконг [3].

CoV притежават липидна обвивка с интегрирани трансмембранни протеини. S (spike), M (membrane), E (envelope) и N (nucleocapsid) са структур-

ните вирусни протеини (фиг. 1). Някои Beta-CoV (HCoV-OC43, HCoV-NKU1) съдържат хемаглутинин-естераза (HE) с ензимна активност. Шиповият протеин играе важна роля за навлизането на вируса в клетката (S1-адхезия, S2-фузия) и индуцира синтеза на вирус неутрализиращи антитела.



Фигура 1. ▲ Структура на коронавирусите (<https://athenslab.gr>)

Рецепторното свързване е критично за инициране на вирусна инфекция. Рецептори за човешките CoV са аминокептидаза N (APN) за HCoV-229E, дипептидил пептидаза 4 (DPP4, нар. CD26) за MERS-CoV [4], ангиотензин конвертиращ ензим 2 (ACE-2) за HCoV-NL63, SARS-CoV и SARS-CoV-2. От друга страна HCoV-OC43 и HCoV-NKU1 използват гликан-базирани рецептори, носещи 9-О-ацетилирана сиалова киселина. Разцепването на S протеина на S1 и S2 субединици се медира от една или повече клетъчни протеази (TMPRSS2, катепсин L). Вирусната репликация протича в цитоплазмата на клетката.

Нископатогенните сезонни човешки CoV (HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NKU1) са често срещани, имат глобална циркулация и са отговорни за 15-30% от респираторните инфекции всяка година [5]. Имат по-широко разпространение в детска и млада възраст. Те се свързват основно с леки инфекции на ГДП, предимно епизоди на обикновена настинка при имунокомпетентни индивиди [6]. В редки случаи са замесени в тежки инфекции, налагащи хоспитализация при по-възрастни пациенти [7]. Децата, заразени с HCoV-NL63 могат да развият клиника на круп синдром [8]. Документирани са чести коинфекции на HCoV-NL63 с други HCoV, както и с други респираторни вируси [9].

Високопатогенните коронавируси със зоонозен произход SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 имат потенциала да причиняват тежки респираторни инфекции при хората [10]:

- SARS-CoV – Тежък остър респираторен синдром (ТОРС, Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS);
- MERS-CoV – Близкоизточен респираторен синдром (Middle East Respiratory Syndrome, MERS);
- SARS-CoV-2 – Коронавирусна болест (Coronavirus disease, COVID-19).

Тежката пневмония, причинена от високопатогенните коронавируси често се свързва с бърза вирусна репликация, масивна възпалителна клетъчна инфилтрация и повишени провъзпалителни цитокинови и хемокинови отговори, водещи до белодробна имунопатология и ARDS [11].

SARS

През ноември 2002 г. в провинция Гуангдонг (Южен Китай) възниква епидемия от необичайно тежка атипична пневмония с неясен произход. За периода от 16 ноември 2002 г. до 9 февруари 2003 г. са докладвани 305 случая [12]. Разпространението на заболяването извън Китай се свързва с 64-годишен професор нефролог, който на 21 февруари 2003 г. пристига в Хонконг при свои близки и по-късно умира с прояви на ОДН. Оказва се, че той самият се е заразил от пациент с атипична пневмония, който е лекувал. Въпреки едnodневния му хотелски престой заразява 16 гости и посетители, които се разболяват след завръщането им в своите страни [13]. Последва разпространение на заболяването и в други държави. Изпратеният на място италиански лекар д-р Карло Урбани от СЗО също заболява и умира. На 17 април 2003 г. СЗО оповестява официално причинителя на SARS и на 5 юли 2003 г. обявява епидемията за ликвидирана [14]. От ноември 2002 г. до юли 2003 г. заболелите от SARS са 8098 от 29 страни на 5 континента със 744 смъртни случаи (9.6% леталитет). Делът на заболелите здравни работници е 21% (1707 души) [15]. Общата смъртност при високорискови популации, като хората >65 г. достига 40-55% [16]. През февруари 2003 г. в Пекин възникват първите взривове на SARS в резултат от вътреболнично заразяване [17]. По-късно през 2003 г. и началото на 2004 г. са докладвани по малки огнища в Хонконг, Канада, Тайван и Сингапур.

Епидемията от SARS-CoV се характеризира с бързо и ефективно предаване от човек на човек при близък контакт и висока заболеваемост. Вирусната трансмисия се осъществява с капчици, аерозоли и фомити [18]. Експресията на ACE-2 е най-изразена в алвеоларните епителни клетки, ентероцитите на тънките черва и съдовия ендотел. SARS-CoV се разпространява от ГДП и причинява тежка инфекция на ДДП с дифузно алвеоларно увреждане. Инфектирането на циркулиращи имунни клетки (лимфоцити и моноцити) в ранната фаза на инфекцията, с последваща цитоллиза, вероятно е причина за компрометирания имуноен отговор. Приетият модел на протичане на заболяването включва начална фаза на вирусна репли-

кация, втора фаза на имунна хиперреактивност и трета фаза на белодробна деструкция.

ИП на SARS е от 2-10 дни. Началото е грипоподобно, често бифазно, с първоначално подобрене и последващо влошаване в състоянието. При проучване на 50 болни по време на епидемичния взрив в Хонконг през 2003 г. са описани като водещи клинични прояви висока температура (100%), втрисане (74%), суха кашлица (62%), миалгии (54%), общо неразположение (50%), хрема и болки в гърлото (20-24 %) и други неспецифични симптоми (<20%) [19].

MERS

MERS-CoV се появява през 2012 г. на Арабския полуостров с регистриран първи случай през септември 2012 г. в Джеда (Саудитска Арабия) при пациент с треска, кашлица и диспнея [20]. По-късно се установява, че най-ранните случаи на MERS датират от април 2012 г., когато в обществена болница в град Зарка (Йордания) са открити 11 епидемиологично свързани случаи на тежка пневмония, от които 2 фатални и 8 сред медицинския персонал. Проби от 2-та смъртни случая са тествани ретроспективно чрез real-time PCR и след като са дали положителен резултат за MERS-CoV са докладвани на СЗО [21]. За кратко време са диагностицирани нови случаи на MERS в Англия, Германия, Франция, Италия и Тунис, всички пряко или косвено свързани със страни в Близкия изток (Саудитска Арабия, Йордания, Катар, ОАЕ) [22].

Разпространението на MERS-CoV в световен мащаб е причина за 2499 случая на заболяване при хората, повечето от които са докладвани от Арабския полуостров и 861 смъртни случаи [23, 24].

През май 2015 г. в Южна Корея възниква огнище на MERS-CoV със 186 заболели на средна възраст 55 години (16-87 г.) и 19.35% смъртност. Установено е, че 14% от тях са на здравни работници [25]. Първият регистриран случай е на 68-годишен мъж, който многократно е пътувал до няколко страни от Арабския полуостров [26]. По-късно са съобщени и други случаи от Филипините, Тайланд, Китай и Малайзия.

Нозокомиалното предаване е отличителен белег на MERS и се реализира както от пациенти на медицински персонал, така и между самите пациенти. Почти 50% от случаите на MERS-CoV се дължат на вътреболнична инфекция сред пациенти, здравни работници и посетители [27]. Случаи на предаване на MERS-CoV от човек на човек са описани в здравни заведения и понякога са свързани със значителна заболеваемост [28]. Предаването между членове на семейството е наблюдавано в 13-21% от случаите [29]. Повечето фатални случаи са документирани при хоспитализирани и пациенти с хронични придружаващи заболявания. Систематичен анализ на 637 случая на MERS-CoV показва, че захарният диабет и артериалната хипертония са еднакво разпространени при около 50% от пациентите. Анамнеза за

сърдечни заболявания се открива в 30% от докладваните случаи и обезитет при 16% [30].

Трансмисията на MERS-CoV е относително неефективна [31]. Общата смъртност докладвана от СЗО е 30% [32]. MERS-CoV притежава широк клетъчен тропизъм и предимно засягане на ДДП.

MERS се презентира от леко протичащо до тежко фулминантно белодробно заболяване [33, 34]. Лекарите форми се срещат при деца и млади хора, докато хоспитализираните случаи са предимно при имунокомпрометирани и коморбидни възрастни пациенти. Симптоматичните случаи често се проявяват с треска, миалгия, болки в гърлото, задух и непродуктивна кашлица, които бързо прогресират до пневмония [35, 36]. Често съобщавани са стомашно-чревни симптоми (повръщане, диария) [37]. Над 60% от първите диагностицирани 144 пациенти с MERS са имали тежко заболяване, изискващо интензивни грижи [38]. Потенциално влияние върху клиничната тежест има развитието на остра бъбречна недостатъчност (ОБН) [39]. Доказано е, че MERS-CoV ефективно се размножава в човешки бъбречни епителни клетки *in vitro*. Освен това е открит в урина и след 12-ия ден от заболяването, което може да означава автономна репликация на вируса в бъбреците [40].

COVID-19

В края на декември 2019 г. в Китай (град Ухан, провинция Хубей) са регистрирани случаи на пневмония с неизвестен причинител. След идентифициране на етиологичния агент е установено, че се касае за новопоявил се β -CoV, наречен SARS-CoV-2, а причиненото от него заболяване получи наименованието COVID-19. Този силно трансмисивен вирус се разпространи сред човешката популация за кратък период от време. Експоненциалното нарастване на броя на заразените в световен мащаб превърна COVID-19 в пандемия и сериозна заплаха за общественото здраве [41].

Подобно на всички РНК вируси, SARS-CoV-2 бързо мутира. COVID-19 се свързва с появата и глобално разпространение на различни варианти и подварианти на вируса, различаващи се по преносимост и тежест на протичане. СЗО определи пет варианта на SARS-CoV-2, предизвикващи безпокойство (variant of concern, VOC), Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) и Omicron (B.1.1.529) [42]. Терминът „VOC“ се отнася до вирусни варианти с мутации в receptor binding domain (RBD) на S протеина, които драматично подобряват неговия афинитет на свързване към ACE-2 рецептора и оттам по-лесното му предаване между хората [43]. Първоначално VOC вариантите са открити в Обединеното кралство - Alpha (септември 2020 г.), в Южна Африка - Beta (май 2020 г.), в Бразилия - Gamma (ноември 2020 г.), в Индия - Delta (декември 2020 г.) и в Южна Африка - Omicron (ноември 2021 г.). От всички VOC Omicron се характеризира с най-висока степен на трансмисивност, изразен мутационен капацитет и способност

за „имунно бягство“. Omicron притежава и най-голям брой мутации (50) в целия геном [44].

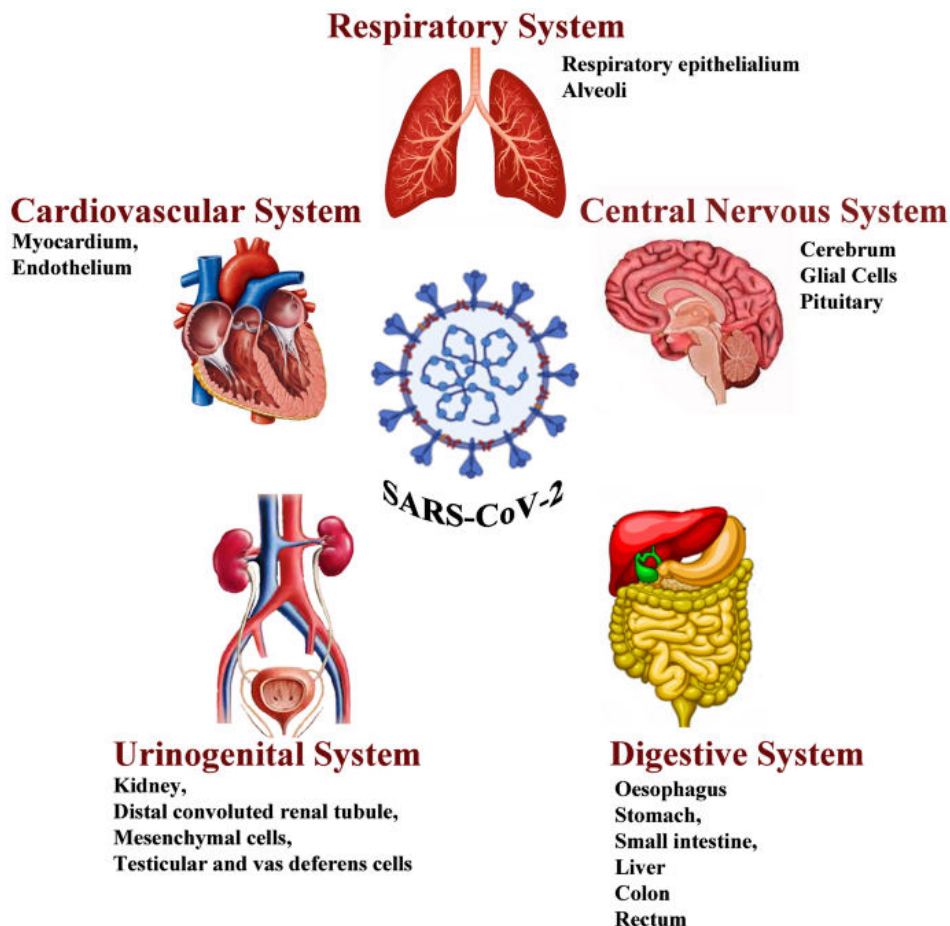
SARS-CoV-2 има потенциала да причини мултисистемни органични увреди директно чрез тъканен тропизъм, обусловен от широката експресия на ACE-2 рецепторния комплекс или индиректно чрез имуномедирано възпаление [45]. Счита се, че основните патофизиологични механизми за неблагоприятното протичане на COVID-19 са ендотелната дисфункция, тромбоза и дисрегулацията на имунния отговор. Индуцираната от SARS-CoV-2 „цитокинова буря“ води до ARDS, който е основната причина за смърт при COVID-19 и се среща при 17-29% от случаите [46].

COVID-19 има променлива клинична изява и прогресия. Описани са от асимптомни и леки до тежки и критични форми на заболяването с развитие на ОДН, мултиорганна дисфункция и летален изход [47]. Възрастта е независим рисков фактор за нуждата от хоспитализация, прием в интензивно отделение и свързаната с COVID-19 вътреболнична смъртност. В повечето случаи протичането при педиатричната популация е асимптомно или субклинично, докато възрастните и коморбидни пациенти са изложени на по-висок риск от лоша прогноза [48]. Данните от голямо проспективно проучване в Обединеното кралство отразяват повече от 11 пъти по-висока смъртност от COVID-19 при пациентите >80 годишна възраст, отколкото при тези <50 години [49]. Около 20-40%

от хоспитализираните пациенти с COVID-19 се нуждаят от интензивно лечение [50].

COVID-19 се асоциира с развитието на сериозни усложнения, които оказват влияние върху преживяемостта (фиг. 2). Засягането на нервната система е свързано с по-дълъг болничен престой и по-висока смъртност в сравнение с пациентите без неврологично засягане [51]. Съобщава се, че 84% от пациентите с тежък COVID-19 са имали различни неврологични увреди [52]. Описани са мозъчно-съдови инциденти (исхемични и хеморагични инсулти) с неврологични дефицити и продължителни неврокогнитивни последици. Инфекцията със SARS-CoV-2 оказва неблагоприятно въздействие върху сърдечно-съдовата система. COVID-19 се асоциира с повишена честота на артериални и венозни тромбози, дори на фона на стандартна антикоагуланта профилактика. Кардио-васкуларните усложнения имат лоша прогноза. Миокардното увреждане е свързано с критично състояние и висока смъртност при пациенти с COVID-19 [53]. Проучванията сочат, че значителен брой пациенти със сърдечно засягане се нуждаят от неинвазивна (46.3%) или инвазивна (22.0%) механична вентилация [54]. Бъбречната тъкан е специфичен таргет за SARS-CoV-2. Острото бъбречно увреждане се съобщава като най-честата и типична проява на COVID-19 асоциираната нефропатия (COVAN), свързана с продължителен болничен престой и по-лоши клинични резултати [55].

Фигура 2. ▼ Схемa на мултиорганно засягане от SARS-CoV-2 (<https://link.springer.com>)



Тежестта на протичане на COVID-19 е в зависимост от демографските и клинични характеристики, както и резултатите от лабораторните и образните изследвания. Сред рисковите фактори за неблагоприятна прогноза се посочват мъжки пол, по-висока възраст, наличието на придружаващи заболявания, рентгенологични (пневмония) и лабораторни находки (лимфопения, повишени възпалителни и тромботични биомаркери) [56].

България е сред страните с най-висока смъртност и най-ниско ваксинално покритие за COVID-19 (негативни показатели). По данни на НЦОЗА отчетената болнична смъртност в страната ни е 11% през 2020 г. и 18% през 2021 г. В МБАЛ ВМА-София през 2020 г. починалите са 157 (7.9%) и през 2021 г. съответно 348 (13.55%) [57]. Проучванията сочат, че ваксинираните пациенти с напълно завършен курс на ваксинация имат по-добри клинични резултати от тези, които са неваксинирани [58]. Появата на нововъзникналите инфекциозни болести с контагиозен характер при хората са свързани с комбинирани ефекти на различни фактори, причини и механизми, както от страна на човека, така и от страна на патогените [59].

В заключение – коронавирусните инфекции са остри инфекциозни заболявания с доминиращ въздушно-капков механизъм на предаване на инфекцията. Възприемчивостта към тях е всеобща, но възрастни хора и особено тези с придружаващи хронични заболявания боледуват по-тежко с повишена смъртност. Разработени са различни по механизъм на действие ваксини срещу COVID-19 [60]. Няма налична специфична профилактика срещу останалите короновириси, поради което от значение са превантивните мерки, насочени към намаляване на възможността за инфекциране.

БИБЛИОГРАФИЯ

- Wong, A., X. Li, S. Lau, and P. Woo. 2019. Global epidemiology of bat coronaviruses. *Viruses* 11 (2): 174.
- Woo, P.C.Y., S.K.P. Lau, C.S.F. Lam, C.C.Y. Lau, A.K.L. Tsang, J.H.N. Lau, et al. 2012. Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus Deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of Alphacoronavirus and Betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of Gammacoronavirus and Deltacoronavirus. *Journal of Virology* 86 (7): 3995-4008.
- Liu DX, Liang JQ, Fung TS. Human Coronavirus-229E, -OC43, -NL63, and -HKU1 (Coronaviridae). *Encyclopedia of Virology*. 2021:428-40.
- Raj VS, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*. 2013; 495:251-254.
- Guthmiller, J. J., & Wilson, P. C. (2020). Remembering seasonal coronaviruses. *Science*, 370 (6522), 1272-1273.
- Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, Liu W, Bi Y, Gao GF. *Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses*. *Trends Microbiol.* 2016 Jun;24(6):490-502.
- Walsh EE Shin JH, Falsey AR. Clinical impact of human coronavirus 229E and OC43 infection in diverse adult populations. *J Infect Dis* (2013)208(10):1634-42.
- Dijkman R, Jebbink MF, El Idrissi NB, Pyrc K, Muller MA, Kuijpers TW, Zaaijer HL, van der Hoek L. Human coronavirus NL63 and 229E seroconversion in children. *J Clin Microbiol.* 2008 Jul;46(7):2368-73.
- Nicol MP, MacGinty R, Workman L, Stadler JAM, Myer L, Allen V, Ah Tow Edries L, Zar HJ. A Longitudinal Study of the Epidemiology of Seasonal Coronaviruses in an African Birth Cohort. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021 May 28;10(5):607-614.
- Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe* (2021)2(1): e13-22.
- Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017 Jul; 39(5):529-539.
- Cherry JD, Krogstad P. SARS: the first pandemic of the 21st century. *Pediatr Res.* 2004 Jul;56(1):1-5.
- Wenzel RP, Edmond MB. Managing SARS amidst uncertainty. *N Engl J Med.* 2003 May 15;348(20):1947-8.
- Ksiazek TG, Erdman D, Goidsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *New England Journal of Medicine*, 2003, 348:1953-1966.
- World Health Organization. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003 Based on data as of the 31 December 2003. http://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04-21/en/.
- Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM, Hedley AJ, Fraser C, Riley S, et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet.* 2003 May 24;361(9371):1761-6.
- Wu W, Wang J, Liu P, Chen W, Yin S, Jiang S, Yan L, Zhan J, Chen X, Li J, Huang Z, Huang H. A hospital outbreak of severe acute respiratory syndrome in Guangzhou, China. *Chin Med J (Engl).* 2003 Jun;116(6):811-8.
- Seto, W. H., Tsang, D., Yung, R. W., Ching, T. Y., Ng, T. K., Ho, M., et al. (2003). Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet* 361, 1519-1520.
- Peiris JS, Lai ST, Poon LL, Guan Y, Yam LY, Lim W, et al; SARS study group. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet.* 2003 Apr 19;361(9366):1319-25.
- Zaki, A.M.; van Boheemen, S.; Bestebroer, T.M.; Osterhaus, A.D.; Fouchier, R.A. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N. Engl. J. Med.* 2012, 367, 1814-1820.
- Al-Abdallat MM, Payne DC, Alqasrawi S, Rha B, Tohme RA, Abedi GR, et al; Jordan MERS-CoV Investigation Team. Hospital-associated outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus: a serologic, epidemiologic, and clinical description. *Clin Infect Dis.* 2014 Nov 1;59(9):1225-33.
- Pro MED. MERS-CoV-Eastern Mediterranean (56): Qatar, New Case, Request for information. 2013.
- WHO. Middle East respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): MERS Monthly Summary, September 2019. Available online: <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/> (accessed on 30 June 2020).
- Gulland, A. WHO voices concern over rising numbers of MERS-CoV cases. *BMJ* 2014, 348, g2968.
- Mostafa, A.; Kandeil, A.; Shehata, M.; El Shesheny, R.; Samy, A.M.; Kayali, G.; Ali, M.A. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): State of the Science. *Microorganisms* 2020, 8, 991.
- WHO. MERS-CoV in the Republic of Korea at a Glance; WHO: Geneva, Switzerland, 2015.
- Hui, D. S., Azhar, E. I., Kim, Y. J., Memish, Z. A., Oh, M. D., and Zumla, A. (2018). Middle East respiratory syndrome coronavirus: risk factors and determinants of primary, household, and nosocomial transmission. *Lancet Infect. Dis.* 18, e217-e227.
- Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA, Al-Rabiah FA, Al-Hajjar S, Al-Barrak A, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2013 Sep;13(9):752-61.
- Chowell, G., Abdirizak, F., Lee, S., Lee, J., Jung, E., Nishiura, H., et al. (2015). Transmission characteristics of MERS and SARS in the healthcare setting: a comparative study. *BMC Med.* 13:210.
- Badawi, A.; Ryoo, S.G. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2016, 49, 129-133.
- Shehata, M.M.; Gomaa, M.R.; Ali, M.A.; Kayali, G. Middle East respiratory syndrome coronavirus: A comprehensive review. *Front. Med.* 2016, 10, 120-136.
- World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)-summary and literature update as of 11 June 2014. Geneva: WHO; 2014.
- Omrani AS, Matin MA, Haddad Q, Al-Nakhli D, Memish ZA, Albarrak AM. A family cluster of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus infections related to a likely unrecognized asymptomatic or mild case. *Int J Infect Dis.* 2013 Sep;17(9):e668-72.

34. Memish, Z. A., Perlman, S., Van Kerkhove, M. D., and Zumla, A. (2020). Middle East respiratory syndrome. *Lancet* 395, 1063-1077.
35. Al-Tawfiq JA, Hinedi K, Ghandour J, Khairalla H, Musleh S, Ujayli A, Memish ZA. Middle East respiratory syndrome coronavirus: a case-control study of hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2014; 59(2):160-165.
36. Drosten C, Seilmaier M, Corman V *et al.* (2013) Clinical features and virological analysis of a case of Middle East Respiratory Syndrome coronavirus infection. *Lancet Infect Dis* 13: 745-751.
37. Guery B, Poissy J, el Mansouf L *et al.* (2013) Clinical features and viral diagnosis of two cases of infection with Middle East Respiratory Syndrome coronavirus: a report of nosocomial transmission. *Lancet* 381: 2265-2272.
38. WHO MERS-CoV Research Group. State of Knowledge and Data Gaps of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) in Humans. *PLoS Curr*. 2013 Nov 12;5:ecurrents.outbreaks.0bf719e352e7478f8ad85fa30.
39. Memish ZA, Zumla AI, Al-Hakeem RF, Al-Rabeeah AA, Stephens GM. Family cluster of Middle East respiratory syndrome coronavirus infections. *N Engl J Med*. 2013;10:2487-2494.
40. Eckerle I, Moller MA, Kallies S, Gotthardt DN, Drosten C. In vitro renal epithelial cell infection reveals a viral kidney tropism as a potential mechanism for acute renal failure during Middle East Respiratory Syndrome (MERS) Coronavirus infection. *Virology*. 2013 Dec 23;10:359.
41. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*. 2020;91(1):157.
42. Ahmad A, Fawaz MAM, Aisha A. A comparative overview of SARS-CoV-2 and its variants of concern. *Infez Med*. 2022 Sep 1;30(3):328-343.
43. Shirbhate E, Pandey J, Patel VK, Kamal M, Jawaid T, Gorain B, Kesharwani P, Rajak H. (2021). Understanding the role of ACE-2 receptor in pathogenesis of COVID-19 disease: a potential approach for therapeutic intervention. *Pharmacol Rep*. 73:1539-1550.
44. Chavda VP, Bezbaruah R, Deka K, Nongrang L, Kalita T. The Delta and Omicron Variants of SARS-CoV-2: What We Know So Far. *Vaccines (Basel)*. 2022 Nov 14;10(11):1926.
45. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. 2020. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*.; 26 (4):450-452.
46. Chen N, Zhou M, Dong X *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*,2020,395(10226), 808-815.
47. Wu, Z. & McGoogan, J. M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in china: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 323, 1239-1242 (2020).
48. Hu, B., Guo, H., Zhou, P. *et al.* Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 19, 141-154 (2021).
49. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, *et al.* Features of 20133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO clinical characterisation protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020; 369: m1985.
50. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, *et al.* Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020 Jun 6; 395 (10239):1763-1770.
51. Leven Y, Bosel J. Neurological manifestations of COVID-19 - an approach to categories of pathology. *Neurol Res Pract*. 2021 Jul 26;3(1):39.
52. Helms J, Kremer S, Merdji H *et al.* (2020) Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med* 382(23):2268-2270.
53. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. (2020) 63(3):390.
54. Moayed MS, Rahimi-Bashar F, Vahedian-Azimi A, Sathyapalan T, Guest PC, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Cardiac Injury in COVID-19: A Systematic Review. *Adv Exp Med Biol*. 2021; 1321:325-333.
55. Ali H, Daoud A, Mohamed MM, *et al.* Survival rate in acute kidney injury superimposed COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail*. 2020 Nov;42(1):393-397.
56. Кръстева П., Насева Е. Рискови фактори за усложнено протичане на инфекцията с вируса SARS-CoV-2 през погледа на спешния лекар. *Обща медицина*, 26, 2024, №1, 16-25.
57. Александров А., Григоров Н., Алексиева И., Васева В., Попиванов И. Анализ на лечебната дейност на МБАЛ - София към ВМА при овладяването на кризата, причинена от COVID-19 през 2020 и 2021 година. *Военна медицина*. 2023, 75(2): 63-70.
58. Myers LC, Kipnis P, Greene J, *et al.* (2022). Myers LC, Kipnis P, Greene J, Lawson B, Escobar GJ, Fireman BH, Klein NP, Liu VX (2022). Adults hospitalized with breakthrough COVID-19 have lower mortality than matched unvaccinated adults. *J Intern Med*.; 292:377-384.
59. Попал-Димитрова Ш., Михайлова-Гарнизова Р., Васева В., Попиванов И. Нововъзникналите инфекциозни болести при хората - фактори за възникване и разпространение, причини и механизми за появата им, класификация и обща характеристика. *Военна медицина*. 2023, 75(4): 3-8.
60. Попиванов И. Коронавирусни инфекции. В: Кантарджиев Т., Шаламанов Д., ред. Епидемиология на инфекциозните болести. Част втора Специална епидемиология. Университетско издателство „Св.Климент Охридски“, София, ISBN 978-954-07-5538-0, 2022, 94-102.

СЛУЧАИ ОТ ПРАКТИКАТА**ХАРАКТЕР, ЧЕСТОТА И ЛОКАЛИЗАЦИЯ
НА ФРАКТУРИТЕ В ЛИЦЕВО-ЧЕЛЮСТНАТА ОБЛАСТ
ЗА ПЕРИОДА 2017-2023 ГОДИНА****АТАНАСКА ЧЕШМЕДЖИЕВА, ЙОРДАН АНГЕЛОВ, СТЕФАН ПЕТРОВ***Отделение по орална хирургия – Военномедицинска академия, София***CHARACTER, FREQUENCY AND LOCALIZATION
OF THE FRACTURES IN THE MAXILLOFACIAL REGION
DURING THE PERIOD 2017-2023****ATANASKA CHESMEDZHIEVA, YORDAN ANGELOV STEFAN PETROV,***Departement of Oral Surgery – Military Medical Academy, Sofia***РЕЗЮМЕ**

Проучванията върху лицево-челюстния травматизъм дават възможност да се получи представа за характера, честотата и локализацията на получените фрактури с последващ анализ.

Последната статистика е за периода 2007-2016 г. Ние си поставихме за цел да направим ретроспективно проучване на травматизма в отделение "Орална, хирургия" на ВМА, София за периода 2017-2023 г. и получените резултати да сравним с тези от предшестващия период 2007-2016 година.

Проучването е проведено върху данните, взети от ИЗ на лежащо болните с фрактури в лицево-челюстната област. Същите са стандартизирани по следните показатели: пол, възраст, локализация на фрактурата, нейния характер, лечение, леглодни.

Резултатите показват, че при фрактурите в лицево-челюстната област е засегнат предимно мъжкия пол във възрастовия интервал между 36 и 45 години. В етиологично отношение на първо място са битовите травми.

При фрактурите на долната челюст най-честата фрактура е единичната, а при горната челюст – по линията на Le Fort III.

Ключови думи: фрактури, челюстни кости, лицево-челюстна област

SUMMARY

The research held upon the maxillofacial traumatism gives the possibility to have a view not only on the character, the frequency and the localization but has also a prognostic value, which is very important with its financial aspect.

Object of the investigation. Because the lacking of recent publications from the clinic of "Maxillofacial surgery", Military medical academy, Sofia, Bulgaria for the period 2017-2023 we set on the task to hold a retro-spective research on the traumatism in the maxillofacial region and to Compare the results with these, published in the literature before.

The research is held upon data taken from the patient's file of 50 hospitalized patients with fractures in the maxillofacial region. The results are standardized by: sex, age, localization of the fracture, its character, bed treatment, number of days passed in the hospital etc.

The results are showing that fracture in maxillofacial region affect most frequently male aged between 36 and 45 years old. Etiology most often is related with assault. The most frequent is the simple fracture of the mandible and on the upper jaw is the by the line of Le Fort III.

Keywords: fractures, jaws, maxillofacial area

ВЪВЕДЕНИЕ

Въпросите за клиниката, диагностиката и лечението на фрактурите на лицевите кости са актуални във всеки един момент, както за клиницистите, така и за пациентите с оглед на тяхната профилактика. Проучванията в тази област показват промяна през различните периоди на данните от изследваните критерии.

ЦЕЛ

Целта на настоящото изследване е да направим ретроспективно проучване на пациентите с фрактури в лицево-челюстната област, преминали през нашето отделение за периода 2017-2023 година и получените резултати да съпоставим с наличните такива за периода 2007-2016 г.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Проучването е проведено върху данните взети от ЛИЗ на 50 болни с фрактури, преминали през отделението по Орална хирургия за по-горе посочения период и са стандартизирани по показателите: пол, възраст, локализация на фрактурата, характер.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Преминалите болни с фрактури в лицево-челюстната област варират по години, но тенденцията е към трайно намаляване (табл. 1).

Таблица 1. ▼ Брой на болните с фрактури в лицево-челюстната област, разпределени по години

ГОДИНА	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
БРОЙ	18	7	6	3	4	3	9

От общо 50 пациенти за разглеждания период 34 (68.0%) са мъже, а останалите 16 (32.0%) – жени, или съотношението е 2.13:1. Този показател съответства с данните за периода 2007-2016 г, както и с данните от литературата.

От таблица 2 се вижда, че най-голям дял на болните с лицево-челюстни травми се пада на тези между 36-45 години, т.е. в сравнение с предшестващия период, където най-честата възраст е 25-35 години, имаме увеличаване на горната възрастова граница.

Таблица 2. ▼ Разпределение на болните по възраст

ВЪЗРАСТ	БРОЙ	ПРОЦЕНТ
0-18	1	2.0%
19-24	9	18.0%
25-35	12	24.0%
36-45	13	26.0%
46-60	6	12.0%
60+	9	18.0%
ВСИЧКО	50	100.0%

Етиологията на фрактурите е представена в таблица 3.

Таблица 3. ▼ Етиология на фрактурите в лицево-челюстната област

ЛОКАЛИЗАЦИЯ	ГОРНА ЧЕЛЮСТ		ГОРНА ЧЕЛЮСТ И ЗИГОМАТИЧЕН МАСИВ		ДВЕТЕ ЧЕЛЮСТИ		ДВЕТЕ ЧЕЛЮСТИ И ЗИГОМАТИЧЕН МАСИВ		ДОЛНА ЧЕЛЮСТ		ЗИГОМАТИЧЕН МАСИВ		ВСИЧКО	
	БРОЙ	%	БРОЙ	%	БРОЙ	%	БРОЙ	%	БРОЙ	%	БРОЙ	%	БРОЙ	%
Битови	1	2.0%	1	2.0%	1	2.0%	3	6.0%	6	12.0%	9	18.0%	21	42.0%
Екстракция на зъби	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	2.0%	0	0.0%	1	2.0%
Епилепсия	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	2.0%	0	0.0%	1	2.0%
Огнестрелни	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	2.0%	0	0.0%	1	2.0%
Побой	1	2.0%	2	4.0%	0	0.0%	0	0.0%	8	16.0%	3	6.0%	14	28.0%
Селскостопански	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	2	4.0%	0	0.0%	2	4.0%
Транспортни	1	2.0%	1	2.0%	0	0.0%	2	4.0%	4	8.0%	2	4.0%	10	20.0%
Всичко	3	6.0%	4	8.0%	1	2.0%	5	10.0%	23	46.0%	14	28.0%	50	100.0%

От таблица 3 е видно, че най-висок процент се пада на битовите травми – случайни падания по улицата или домакински дейности къщи. Второто и третото място се падат на тези предизвикани от побой и на тези при пътно-транспортни обстоятелства. Четвъртото място е за травми от селскостопански дейности. На последно място с еднаква по честота са травмите, причинени при екстракция на зъби, вследствие на епилептичен припадък и тези от огнестрелни оръжия. Прави впечатление фактът, че в сравнение с предишния разглеждан период, битовият травматизъм е изместил получените при транспортните произшествия травми.

Разпределението на фрактурите по локализация е представено на таблица 4.

Таблица 4. ▼ Локализация на фрактурите в лицево-челюстната област

ЛОКАЛИЗАЦИЯ	БРОЙ	%
Горна челюст	3	6.0%
Горна челюст и зигоматичен масив	4	8.0%
Двете челюсти	1	2.0%
Двете челюсти и зигоматичен масив	5	10.0%
Долна челюст	23	46.0%
Зигоматичен масив	14	28.0%
Всичко	50	100.0%

От таблица 4 се вижда, че преобладават изолираните долночелюстни фрактури, а изолираните горночелюстни са оскъден брой. Следват травмите на зигоматичния комплекс и след тях на двете челюсти и зигоматичния комплекс. При сравнение с периода 2007-2016 г. първата позиция по честота се запазва, но има разлика при втората и третата позиция. През времето на нашето проучване второ място се полага на зигоматичния масив и респективно трето място се полага на двете челюсти и зигоматичен масив, докато за предишния такъв, второ място е за фрактурите, засягащи двете челюсти, а третото се заема от зигоматичния масив. За текущото проучване при първо и второ място се открива известно сходство с резултатите от проучването за периода от 2007-2016 г.

На таблица 5 е представена локализацията на фрактурните линии при единичните долночелюстни фрактури.

Таблица 5. ▼ Фрактури на долна челюст

ФРАКТУРИ	БРОЙ	%
Единични	18	62.1%
Двойни	6	20.7%
Множествени	5	17.2%
Всичко	29	100.0%

При анализ на този показател има сходство със стойностите при сравнение с периода 2007-2016 г.

През разглеждания период, 2017-2023 година, имаме регистрирани 6 съчетани фрактури на двете челюсти с и без ангажиране на зигоматичния масив и 3 изолирани само на горната челюст. Сравнени с предишния период наблюдаваме увеличаване на относителния дял на изолираните горночелюстни травми спрямо съчетаните травми на двете челюсти от 0.29:1 към 0.5:1.

Таблица 6 показва най-честата локализация при тоталните горночелюстни фрактури – тази по линиите на Le Fort III – 71.4%. Le Fort II и Le Fort I са установени съответно по 28.6% и 0%. Има промяна на резултатите по този показател, касаещ фрактурите в лицево-челюстната област между 2007 и 2016 г., като тогава първо и второ място са били на Le Fort II – 30.23% и на Le Fort III – 23.26%.

Таблица 6. ▼ Локализация на горночелюстните фрактури

ЛОКАЛИЗАЦИЯ	БРОЙ	%
Le Fort I	0	0.0%
Le Fort II	2	28.6%
Le Fort III	5	71.4%
Всичко	7	100.0%

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Травмите в лицево-челюстната област, свързани с нарушаване на нормалното ежедневие, имат категорична социална значимост и съпътстват човечеството откакто съществува. Връзката на травмите на лицевите и челюстните кости с народопсихологията и развитието на съвременните технологии, които ни заобикалят, придават на проблема особена важност.

Преминалите през клиниката за периода 2017-2023 г. 50 болни с фрактури в лицево-челюстната област варират по години с тенденция за трайно намаляване, като средният брой травми за година, сравнен с предишния разглеждан период е също понижаващ – 344 болни в периода 2007-2016 г. Прави впечатление, че има обективно понижение във времевия период, съответстващ на пандемията, предизвикана от COVID-19 вируса. Прави същото впечатление, че почти изключително е засегнат мъжкия пол, но в по-напреднала възраст, 36-45 годишни срещу 25-35 годишни през 2007-2016 г., както и че относителния дял на жените се е увеличил 5 пъти. По отношение на етиологията на първо място вече са битовите, последвани от тези предизвикани от побой, а транспортните вече са на трето място в сравнение с тяхното първо място от предишното проучване. Най-честата локализация на фрактурите е била долната челюст, следвана от зигоматичен комплекс на второ място и на трето място двете челюсти и зигоматичен масив, докато за периода 2007-2016 г., зигоматичният комплекс е заемал трето място, а второ е било заето от фрактурите на двете челюсти. Резултатите относно преобладаване на единичните фрактури се повтарят в трите периода., а при горната – по слабата линия на Le Fort III.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Георгиев, Н.: основни принципи при лечение на челюстните фрактури от огнестрелен и неогнестрелен произход. Стом. С 1953,1, 42-47
2. Хинков Д., Александров Д., Дочев Д.: Характер, честота и локализация на фрактурите в лицево-челюстната област за периода 1990-2006 година; сп. Военна медицина бр.1/2008
3. Колев Ст., Т. Тотев. Характер, честота и локализация на фрактурите в лицево-челюстната област за периода 2007-2016; сп. Военна медицина бр.4/2019
4. Ahmed W, Ibrahim W, Khan AA, Khan M, Khan SUJ, Maqsood A, Murtaza B. Coll Physicians Surg Pak. 2007 Feb;17(2):94-7. PMID: 17288855 Etiology and pattern of maxillofacial injuries in the Armed Forces of Pakistan.
5. AlMofreh AlQahtani F, Bishawi K, Jaber M, Thomas S. Eur J Trauma Emerg Surg. 2021 Apr;47(2):397-406. doi: 10.1007/s00068-020-01417-x. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32572511 Review. Maxillofacial trauma in the gulf countries: a systematic review.
6. Bamjee Y, Cleaton-Jones PE, Lownie JF, Lownie MA. Br J Oral Maxillofac Surg. 1996 Aug;34(4):298-302. doi: 10.1016/s0266-4356(96)90006-6. PMID: 8866064 Review. Maxillofacial injuries in a group of South Africans under 18 years of age.
7. Gassner R, Hdchl O, Rudisch A, Tuli T, Ulmer H. J Craniomaxillofac Surg. 2003 Feb;31(1):51-61. doi: 10.1016/s1010-5182(02)00168-3. PMID: 12553928 Cranio-maxillofacial trauma: a 10 year review of 9,543 cases with 21,067 injuries.
8. Higuchi K, Hirotsu H, Kouketsu A, Kumagai M, Morishima H, Nogami S, Otake Y, Takahashi T, Yamauchi K. Dent Traumatol. 2021 Apr;37(2):223-228. doi: 10.1111/edt.12614. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33184993 Mandible fractures and dental injuries related to road traffic accidents over a 12-year period-Retrospective multicentre study.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНО ПРЕДСТАВЯНЕ НА ЧЕТИРИ СЛУЧАЯ НА ЛАЙМСКА НЕВРОБОРЕЛИОЗА

Методи Кунчев, Анелия Гоцева, Марина Йорданова

Лаборатория „Вирусология“ – Военномедицинска академия, София

CLINICAL-LABORATORY PRESENTATION OF FOUR CASES OF LYME NEUROBORRELIOSIS

Metodi Kunchev, Aneliya Gotseva, Marina Yordanova

Laboratory of Virology – Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

Цел: Лаймската болест е най-разпространеното кърлежовопреносимо инфекциозно заболяване в България, протичащо с мултисистемни прояви. Целта на това проучване е да се представят открити и потвърдени клинични случаи на невроборелиоза.

Материали и методи: За петгодишен период (2019-2023) в Лаборатория „Вирусология“ на ВМА-София са диагностицирани четири случая на Лаймска невроборелиоза при мъже на средна възраст 53 години. Детекцията на anti-Borrelia IgM и IgG антитела в серумни проби и на anti-Borrelia IgG в ликвор е извършена по метода CLIA на имунологичен анализатор LIAISON XL (DiaSorin, Italy). Приложен е утвърдения двустепенен протокол за тестване. С имуоблот анализ (Anti-Borrelia EUROLINE-RN-AT IgM/IgG, Euroimmun, Germany) са потвърдени позитивните резултати за наличие на специфичен антицяло отговор срещу *Borrelia burgdorferi*.

Резултати: Описаните четири клинични случаи на невроборелиоза са на мъже в активна възраст, градски жители. Само един пациент е с епидемиологична анамнеза за кърлежова експозиция и един е имал еритема мигранс. Водещите неврологичните прояви включват периферна едностранна лицева парализа, полирадикулоневрит и енцефалит. При трима пациенти ликворната находка

показва лимфоцитна плеоцитоза с леко до умерено повишен белтък. Серологичното изследване доказва наличието на специфични anti-Borrelia IgM/IgG антитела.

Изводи: Невроборелиозата е рядко срещана, но тежка форма на Лаймска болест. При всички случаи на неврологична симптоматика с неясна генеза в диференциално-диагностичен план трябва да се има предвид и невроборелиоза. Своевременно поставената диагноза и етиологично лечение подобряват прогнозата на заболяването.

Ключови думи: невроборелиоза, anti-Borrelia IgM/IgG

ABSTRACT

Purpose: Lyme disease is the most common tick-borne infectious disease in Bulgaria, occurring with multisystem manifestations. This entire review is to detect and confirm clinical cases of neuroborreliosis.

Materials and methods: For a five-year period (2019-2023) four cases of Lyme neuroborreliosis in men with an average age of 53 were diagnosed in the Laboratory of Virology of the Military Medical Academy-Sofia. The detection of anti-Borrelia IgM and IgG antibodies in serum samples and of anti-Borrelia IgG in CSF was performed by the CLIA method on an immunological analyzer LIAISON XL (DiaSorin, Italy). A vali-

dated two-stage testing protocol was applied. Positive results for the presence of a specific antibody response against *Borrelia burgdorferi* were confirmed by immunoblot analysis (Anti-Borrelia EUROLINE-RN-AT IgM/IgG, Euroimmun, Germany).

Results: The described four clinical cases of neuroborreliosis in men of active age, urban residents. Only one patient had an epidemiological history of tick exposure and one had erythema migrans. Leading neurologic manifestations include peripheral unilateral facial palsy, polyradiculoneuritis, and encephalitis. In three patients, the CSF findings showed lymphocytic pleocytosis with slightly to moderately elevated protein. Serological testing proves the presence of specific anti-borrelia IgM/IgG antibodies.

Conclusions: Neuroborreliosis is a rare but severe form of Lyme disease. In all cases of neurological symptoms with an unclear genesis, neuroborreliosis should also be considered in the differential diagnosis. Timely added diagnosis and etiological treatment improve the patient's prognosis.

Keywords: neuroborreliosis, anti-Borrelia IgM/IgG

ВЪВЕДЕНИЕ

Лаймската болест (ЛБ, Lyme disease) е кърлежово-преносимо мултисистемно инфекциозно заболяване, което се причинява от спирохетата *Borrelia burgdorferi sensu lato spirochete complex*. Известни са три основни геновида: *B. burgdorferi sensu stricto* (s.s.), *B. afzelii*, *B. garinii*. В Европа инфекцията се разпространява предимно от видовете *Borrelia azfelia* и *Borrelia garinii*, като последната проявява подчертан невротропизъм. Заболяването протича в три стадия: ранен, дисеминиран и хроничен [1]. Лаймска невроборелиоза (Lyme neuroborreliosis, LNB) може да се развие по всяко време в рамките на дисеминиран или късен стадий на заболяването. Клиничното ѝ протичане е силно променливо. Първоначалното описание на LNB, протичаща с менингоградикулит е направено от френските лекари Garin и Vujadoux [2]. Патогенезата на засягане на ЦНС включва директна цитотоксичност, невротропизъм и производство на невротоксични и провъзпалителни медиатори [3]. *Borrelia* предизвиква лимфоцитна плеоцитоза и засилено интра-текално производство на антитела [4]. Лицевата парализа (лезия на VII ч.м.н.) е най-често срещана проява на ранна LNB в Европа и САЩ [5]. Късните прояви на LNB включват подостра или хронична енцефалопатия с когнитивна дисфункция, прогресиращ енцефаломиелит с лезии на бялото вещество, церебрален васкулит и периферна невропатия, проявяваща се предимно като спинална радикуларна болка или дистални парестезии [6]. Диагностицирането на LNB се основава на данни от епидемиологичната анамнеза (кърлежова експозиция) и съответната неврологична симптоматика, подкрепени от резултатите от серологичните изследвания

(доказване на специфични IgM/IgG антитела) и находки в цереброспиналната течност (CSF). При клинично съмнение за LNB, трябва да се извърши изследване на CSF и серум (едновременно вземане). При повечето пациенти с LNB подозираната клинична диагноза може да бъде потвърдена чрез откриване на синтеза на специфични за *Borrelia* интра-текални антитела, свързани с възпалителни промени в ликвора [7]. Интра-текален синтез на IgM се наблюдава при 80-100% от ранните прояви на LNB и синтез на IgG при около 60% от пациентите [8]. Високи концентрации на IgG в ликвора обикновено се откриват при късни прояви на LNB [9]. Много ранното АБ лечение може да предотврати развитието на измерим хуморален имунен отговор. Магнитно-резонансната томография (MRI) се възприема като предпочитания метод пред компютърната томография (СТ) по отношение на визуализирането на лезии в хода на LNB.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

За петгодишен период (2019-2023) във ВМА - София с диагноза Лаймска болест са хоспитализирани общо 961 пациенти, изследвани в Лабораторията по вирусология. С Лаймска невроборелиоза са диагностицирани четирима пациенти от мъжки пол на средна възраст 53 години (възрастов диапазон 37-63 г.). Серумните и ликворни проби са взети и тествани успоредно за наличие на специфични антитела срещу *Borrelia*. Детекцията на anti-*Borrelia* IgM/IgG в серум и на IgG в ликвор е извършена с хемилуминисцентен метод (CLIA) на автоматичен имуноанализатор LIAISON XL (DiaSorin, Italy). С имуоблот анализ (Anti-Borrelia EUROLINE-RN-AT IgM/IgG, Euroimmun, Germany) са потвърдени позитивните резултати за наличие на специфичен антитяло отговор срещу *Borrelia burgdorferi sensu lato* в серумни проби. Извършен е и цитологичен анализ на цереброспиналната течност за установяване на промени (плеоцитоза и протеинорахия). За детайлно описание на неврологичните увреди са приложени електромиографско изследване (ЕМГ) и образни невроизобразяващи методи – компютърна томография (КТ) и ядрено-магнитен резонанс (ЯМР).

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

От 2019 до 2023 г. са установени четири клинични случаи на невроборелиоза, които представляват 0.4% (4/961) от общо потвърдените с диагноза Лаймска болест 961 пациенти на ВМА. Всички пациенти са мъже, градски жители в активна възраст (средна възраст 53 години) (табл. 1). Само един пациент има епидемиологична анамнеза за кърлежова експозиция и един е имал еритема мигранс. Водещите неврологичните прояви включват периферна едностранна лицева парализа (50%), полирадикулоневрит (25%) и енцефалит (25%) (фиг. 1).

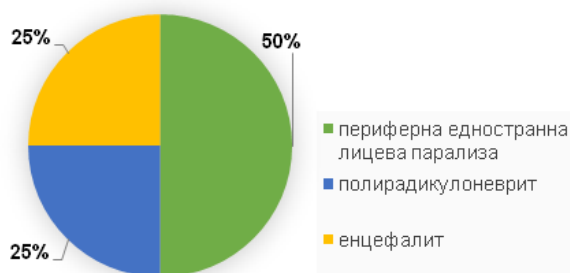
Таблица 1. ▼ Демографски и клиничко-епидемиологични характеристики на пациентите с LNB

Клиничен случай №	1	2	3	4
Възраст; пол	37; мъж	49; мъж	63; мъж	62; мъж
Епидемиологична анамнеза	Ухапан от кърлеж в Чехия преди 2 години. Проведен един антибиотичен курс	липсва	липсва	Два месеца преди поява на симптомите описва кръгло червено петно по задната повърхност на десния крак, което избледняло. Не е провеждал лечение.
Клинични прояви	Периферен десностранен фациалис. Десностранна лицева и телесна хемихипестезия, главоболие, световъртеж, слабост в крайниците.	Периферен десностранен фациалис със загуба на вкус и сълзене от окото.	Менингоенцефалит В тежко увредено общо състояние. Неконтактен. Реагира само на болково дразнене. Афазия.	Полирадикулоневрит, двустранно засягане на поясния отдел със силни болки, ирадиращи по предно-страничната повърхност на десния крак. Парестезии.

При пациентите с LNB се установиха промени при цитологичното изследване на ликвора и позитивни резултати от серологичните изследвания (табл. 2).

Таблица 2. ▼ Лабораторни резултати при пациентите с LNB

Клиничен случай №	1	2	3	4
ЛБ (Borrelia) IgG в серум (10-15)	>> 240 AU/ml	110 AU/ml	211 AU/ml	>> 240 AU/ml
ЛБ (Borrelia) IgM в серум (0.8-1.1)	3.1	отрицателен	3.5	>6
ЛБ (Borrelia) IgG в ликвор (4.5-5.5)	13.6 AU/ml	226.3 AU/ml	80 AU/ml	>>240 AU/ml
ЛБ (Borrelia) IgM потвърдителен	(+) пол.: 2 банда OspC и p39	отрицателен	(+) пол.: 3 банда OspC	(+) пол.: 4 банда OspC и p41
ЛБ (Borrelia) IgG потвърдителен	(+) пол.: 3 банда VlsE3, 2 банда Lipid p83 и p39	(+) пол.: 3 банда VlsE2 и p41	(+) пол.: 3 банда VlsE3, 2 банда Lipid и 1 банда OspC	(+) пол.: 3 банда VlsE3 и p41
Общ белтък в ликвор (0.15-0.45)	N	2.36 g/l	0.99 g/l	3.72 g/l
Клетки > 5 x 10 ⁶ /l	Leuc. 1 x 10 ⁶ /l	Leuc. 358 x 10 ⁶ /l Sg – 10% Ly – 70% Mo – 20%	Leuc. 23 x 10 ⁶ /l Sg – 20% Ly – 80% Mo – 0%	Leuc. 121 x 10 ⁶ /l Sg – 8% Ly – 78% Mo – 14%



Фигура 1. ▲ Относителен дял на неврологичните увреди при пациентите с LNB

Всички диагностицирани пациенти с невроборелиоза са с доказани специфични антитела от клас IgG срещу *Borrelia* в серум и ликвор, както и в имуноблот. Не се откриват специфични антитела от клас IgM срещу *Borrelia* в CLIA и имуноблот само при един от пациентите. При трима пациенти ликворната находка показва наличието на лимфоцитна плеоцитоза с леко до умерено повишен белтък.

Описаните от нас четири клинични случая на Лаймска невроборелиоза са лабораторно потвърдени, съгласно утвърдения двустъпков подход. Всички пациенти първоначално са изследвани със скринингов серологичен метод (CLIA), последван от потвърдителен (имуноблот) анализ.

Диагнозата невроборелиоза се основава на анамнестични данни, клинични находки, серологично изследване и анализ на цереброспиналната течност [10]. Клиничните прояви на LNB варират в зависимост от прогресията на заболяването. Началото на невроборелиозата обикновено е подостро с прогресия в продължение на седмици. При пациенти, които не са забелязали класическата еритема мигранс поставянето на диагнозата може да се забави, поради нисък индекс на съмнение за инфекция с *Borrelia* [11]. В Европа невроборелиозата е по-честа проява отколкото в САЩ [12]. Едно проучване сред пациенти от Литва, проведено в периода 2010-2021 г. установява, че тези с ранна LNB най-често са имали полирадикулит (75%). Периферна лицева парализа е диагностицирана при 53% и енцефалит или миелит при 14% [13]. Инфекция на ЦНС се наблюдава при 2-4% от всички случаи на LNB, обикновено в късния или хроничен стадий на заболяването [14]. Само 25-50% от пациентите с LNB съобщават за ЕМ и само една трета имат анамнеза за ухапване от кърлеж [15]. Хуморалният отговор започва с появата на IgM антитела, които обикновено се откриват 2 до 4 седмици след инфекцията. Техните нива достигат пик 8 до 10 седмици след началото и след това постепенно изчезват, но при някои пациенти може да персистират няколко години. Антителата от клас

IgG срещу *Borrelia* се появяват в серума 6 седмици след инфекцията, достигат пиковите си нива след 4 до 6 месеца и се откриват в серума в продължение на много години. Ликворните промени при LNB включват плеоцитоза, обикновено с преобладаване на лимфоцити, протеиноразия и нормални нива на глюкоза [16]. В ранните етапи ликворните аномалии може да липсват или да са минимални и ограничени до леко изразена протеиноразия.

Повечето пациенти с невроборелиоза имат благоприятен изход след антибиотично лечение [17]. Въпреки това, при малък брой пациенти остават остатъчни прояви [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Невроборелиозата е рядка, но тежка форма на Лаймска болест, която може да се развие по всяко време в рамките на дисеминиран и късен стадий на заболяването. При 15% от пациентите с нелекувана инфекция може да настъпи засягане на централната и периферна нервна система. При всички случаи на неврологична симптоматика с неясна генеза в диференциално-диагностичен план трябва да се има предвид и невроборелиоза. Липсата на данни за ухапване от кърлеж и на патогномоничната за първи стадий лезия еритема мигранс не изключва наличието на заболяването. Анализът на ликворните промени и установяването на интратекален синтез на специфични антитела срещу *Borrelia burgdorferi* е необходимо условие за доказване на невроборелиозата. Своевременно поставената диагноза и етиологично лечение подобряват прогнозата на заболяването.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Stanek G, Gray J, Strle F, Wormser G. Lyme borreliosis. *Lancet Infect Dis.* 2004 Apr; 4(4):197-8; discussion 198-9.
2. Ogrinc K, Lusa L, Lotric-Furlan S, et al. Course and outcome of early European Lyme neuroborreliosis (Bannwarth syndrome): clinic and laboratory findings. *Clin Infect Dis.* 2016, 63(3):346-353.
3. Alaedini A, Latov N. Antibodies against OspA epitopes of *Borrelia burgdorferi* cross-react with neural tissue. *J Neuroimmunol.* 2005; 159(1-2):192-5.
4. Narayan K, Dail D, Li L, Cadavid D, Amrute S, Fitzgerald-Bocarsly P, et al. The nervous system as ectopic germinal center: CXCL13 and IgG in Lyme neuroborreliosis. *Ann Neurol.* 2005;57(6):813-23.
5. Koedel U, Fingerle V, Pfister HW. Lyme neuroborreliosis-epidemiology, diagnosis and management. *Nat Rev Neurol.* 2015 Aug;11(8):446-56.
6. Garcia-Monco JC, Benach JL. Lyme Neuroborreliosis: Clinical Outcomes, Controversy, Pathogenesis, and Polymicrobial Infections. *Ann Neurol.* 2019 Jan;85(1):21-31.
7. Blanc F, Jaulhac B, Fleury M, de Seze J, de Martino SJ, Remy V, Blaison G, Hansmann Y, Christmann D, Tranchant C. Relevance of the antibody index to diagnose Lyme neuroborreliosis among seropositive patients. *Neurology.* 2007 Sep 4; 69(10):953-8.
8. Reiber, Hansotto et al. "Diagnosis of neuroborreliosis - Improved knowledge base for qualified antibody analysis and cerebrospinal fluid data pattern related. interpretations." *Neurology Psychiatry and Brain Research* 19 (2013): 159-169
9. Wilske B, Fingerle V, Schulte-Spechtel U. Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2007 Feb;49(1):13-21.
10. Roux F, Boyer E, Jaulhac B, Dermis E, Closs-Prophette F, Puechal X. Lyme meningoradiculitis: prospective evaluation of biological diagnosis methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007; 26 (10): 685-93.

11. Pachner AR, Steiner I. Lyme neuroborreliosis: Infection, immunity, and inflammation *Lancet Neurol.* 2007;6:544-52.
12. Biesiada G, Czepiel J, Lesniak MR, Garlicki A, Mach T. Lyme disease: review. *Arch Med Sci.* 2012;8(6):978-982.
13. Radzisauskiene, D., Urboniene, J., Jasionis, A. et al. Clinical and epidemiological features of Lyme neuroborreliosis in adults and factors associated with polyradiculitis, facial palsy and encephalitis or myelitis. *Sci Rep* 13, 19881 (2023).
14. Oschmann P, Dorndorf W, Hornig C, et al. Stages and syndromes of neuroborreliosis. *J Neurol.* 1998;245:262-272.
15. Kaiser R. Variable CSF findings in early and late Lyme neuroborreliosis: a follow-up study in 47 patients. *J Neurol.* 1994;242:26-36.
16. Xing J, Radkay L, Monaco SE, Roth CG, Pantanowitz L. Cerebrospinal fluid cytology of Lyme neuroborreliosis: a report of 3 cases with literature review. *Acta Cytol.* 2015;59(4):339344.
17. Eikeland R, Ljostad U, Mygland A, Herlofson K, Lohaugen GC. European neuroborreliosis: neuropsychological findings 30 months post-treatment. *Eur J Neurol.* 2012;19(3):480-7.
18. Dersch R, Sarnes AA, Maul M, Hottenrott T, Baumgartner A, Rauer S, Stich O. Quality of life, fatigue, depression and cognitive impairment in Lyme neuroborreliosis. *J Neurol.* 2015; 262 (11):2572-7.

ЛЕЧЕНИЕ НА НЕГАТИВНИ СИМПТОМИ НА ШИЗОФРЕНИЯ ЧРЕЗ ПРИЛОЖЕНИЕ НА rTMS: СЛУЧАЙ ОТ ПРАКТИКАТА

ГАЛИНА ДИМИТРОВА

Клиника по психиатрия и военна психология – Военномедицинска академия, София

TREATMENT OF NEGATIVE SYMPTOMS OF SCHIZOPHRENIA THROUGH THE USE OF rTMS: A CASE REPORT

GALINA DIMITROVA

Clinic of Psychiatry and Military Psychology – Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

Параноидната шизофрения представлява едно от най-трудните за лечение психиатрични заболявания, поради развитието в хода му на т.нар. „негативни“ симптоми – липса на мотивация, невъзможност за планиране на дейности, анхедония, самоизолация, нарушени жестомимика и невербален контакт, и други – които към момента не могат да бъдат преодолени в пълнота от приложението на конвенционална медикаментозна терапия. Това определя необходимостта от разработване на иновативни методи за лечение.

Представен е случай от практиката на успешно повлияване на негативни симптоми при болен от параноидна шизофрения, чрез приложение на курс от 25 процедури високочестотна (HF, 10 Hz) репетитивна транскраниална магнитна стимулация (rTMS) в левия дорзолатерален префронтален кортекс (LDLPFC), при 100% интензитет спрямо индивидуалния моторен праг (100% MT). При последащо проследяване в период от шест месеца се наблюдава персистиране на положителният ефект от лечение.

Ключови думи: негативни симптоми на параноидна шизофрения; rTMS; нефармакологично лечение

ABSTRACT

Paranoid schizophrenia is one of the most difficult to treat psychiatric disorders, due to the development in its course of “negative” symptoms – lack of motivation, inability to plan activities, anhedonia, self-isolation, impaired emotional expression and non-verbal communication, and others – which currently cannot be completely overcome by the admission of conventional drug therapy. This determines the need to develop innovative treatment methods.

A case is presented from the practice of successfully treating negative symptoms in a patient with paranoid schizophrenia, by applying a course of 25 procedures of high-frequency (HF, 10 Hz) repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the left dorsolateral prefrontal cortex (LDLPFC), at 100% intensity relative to individual motor threshold (100% MT). At the last follow-up in a period of six months, a persistence of the positive treatment effect was observed.

Keywords: negative symptoms of paranoid schizophrenia; rTMS; non-pharmacological treatment

ВЪВЕДЕНИЕ

Параноидната шизофрения представлява едно от най-трудните за лечение психиатрични заболявания, поради развитието в хода му на т.нар. „негативни“ симптоми – липса на мотивация,

невъзможност за планиране на дейности, анхедония, самоизолация, нарушени жестомимика и невербален контакт, и други – които към момента не могат да бъдат преодолені в пълнота от приложението на конвенционална невролептична медикаментозна терапия [4]. В допълнение, широко разпространената сред пациентите и близките им негативна стигма към заболяването и приложението на психотропни медикаменти води до пълен отказ от лечение или нарушен комплайънс, което увеличава риска от развитието на нови епизоди, като допълнително ускорява хода на заболяването и развитието на негативни симптоми [6]. Съществуват също така и индивиди, при които приложението на психотропни медикаменти е нежелателно или невъзможно, например при пациенти с алергии, при бременни поради потенциална тератогенност, повишен риск от гестационен диабет и преждевременно раждане [5], при терапевтично-резистентни случаи [3] и други. Това определя необходимостта от разработване на иновативни, нефармакологични методи за лечение.

При преглед на световната литература, приложението на rTMS при болни от параноидна шизофрения може да бъде ефикасен метод за повлияване на негативна симптоматика [9, 7]. Отчита се висока безопасност, добро толериране и задоволителна до висока ефикасност в особена степен при млади пациенти и при приложение на определени параметри (HF rTMS в LDLPFC, над 7500 импулса седмично, при интензитет >100% от индивидуалния моторен праг) [1].

ЦЕЛ

Представеният от нас клиничен случай цели да разшири клиничното познание в сферата, като позволи специалистите в областта да предложат на пациентите си най-пълноценното лечение, като по този начин повишат качеството на живот, снижат икономическите загуби, и повишат комплайънса при работа с психиатрични пациенти.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Представяме клиничен случай на мъж на 22 г. в., приет в „Психиатрична клиника“ на Военномедицинска академия с анамнестични данни за параноидна шизофрения с четиригодишна давност. Болният е познат на екипа на клиниката от началото на заболяването си, като до момента на прием е лекуван амбулаторно. Ходът на заболяването у него се характеризира с пристъпи на „позитивни“ симптоми - параноидни налудности за увреда и отношение и слухови халюцинации – и нарастващи по интензитет във времето остатъчни „негативни“ симптоми – липса на мотивация, снижена способност за планиране на дейности, субективно снижено настроение, нивелиран афект, склонност към самоизолация, беден вербален и невербален контакт.

Въпреки съхраненият комплайънс, за разлика от

позитивните симптоми, негативните симптоми при болният персистират на фона на редовния прием на медикаментозна терапия. По тази причина, болният бе насочен за прием на дневен стационар и провеждане на терапевтичен курс rTMS, целящ потенциално подобрене на негативната симптоматика.

При приема в клиниката се наблюдаваха липса на соматични нарушения, нормални за възрастта и пола параклинични изследвания, липса на позитивни симптоми и изразена негативна симптоматика, на фона на поддържаща терапия Арипипразол 15 mg /дневно. Не се отчетоха контраиндикации за провеждане на магнитна стимулация.

След обсъждане на рисковете и ползите от провеждане на лечение, бе взето съгласие от болния за провеждане на курс от 25 процедури високочестотна (HF, 10 Hz) rTMS, всяка по 1000 импулса в серии от по 100 импулса в рамките на 10 секунди, с 10 sec почивка между две серии. За терапевтичен локус се избра левият дорзолатерален префронтален кортекс (LDLPFC), предвид доминантната у болния дясна ръка, при 100% интензитет спрямо индивидуалния моторен праг (100% MT). Моторният праг се определи чрез еднократно индивидуално замерване преди провеждането на първата процедура, като „минимален интензитет на стимула, който предизвиква отговор или в abductor pollicis brevis (APB) от контралатералната страна за $\geq 50\%$ от приложените стимули (≥ 5 от 10 приложени стимула)“, в съгласие с изискванията в областта [8].

По време на процедурите бяха спазени всички изисквания за безопасност. Бяха проведени общо 25 броя процедури, разделени на серии от 5-седмично, с два дни почивка между сериите.

РЕЗУЛТАТИ

Наблюдаваха се следните странични ефекти от страна на болния:

- Преходна, краткотрайна тъпа болка в областта на челото и неприятно усещане за стягане на долна челюст, които се наблюдаваха по време на провеждане на процедури 1-8 и преминаваха спонтанно в рамките на няколко секунди след прекратяване на процедурата;
- Безспокойство, свързано с потенциални негативни ефекти от процедурата, което премина след процедура 4.

Наблюдаваните странични ефекти се възприеха като степен 1 (grade 1) по Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [2], т.е. като леки и невъзпрепятстващи провеждането на лечение.

В хода на лечение се наблюдаваше постепенно подобрене на следните оплаквания от страна на болния:

- липса на мотивация – частично, от 14-та процедура, като се наблюдаваше съпътстващ

- интерес и способност за извършване на любими в миналото за пациента дейности;
- субективно снижено настроение – от 17-та процедура;
 - склонност към самоизолация – отчетено подобрене след проведен разговор с близките на болния след 20-та процедура. По данни на близките на болния (сестра му) се наблюдава повишена общитеност и интерес към включване в социални дейности;
 - беден вербален и невербален контакт – постепенно подобрене в хода на лечение от 14-та процедура.

Обективно, след проведенният курс остана да се наблюдава набелязано нивелиран афект.

При последващо проследяване в период от шест месеца се наблюдаваше персистиране на положителният ефект от лечение, с възстановяване на работоспособност от страна на болния в пълнота, сходна със състоянието му година преди провеждане на рТМС (по данни на пациента, близките и базирано върху възстановяване на частична академична успеваемост от страна на болния).

ОБСЪЖДАНЕ И ИЗВОДИ

Описаният от нас клиничен случай се доближава по параметри до описанияте като най-ефикасно повлияващи се при приложение на рТМС при предходни световни изследвания [1, 7]. По тази причина, като негатив на описания от нас случай същият може да се възприеме като допълващ, но не и задължително разширяващ драстично познанията в сферата. Въпреки това, предвид на този етап скромните по обем изследвания в достъпната ни литература, на базата на направените преглед и анализ на световната научна литература, както и на личния ни опит, приемаме провеждането на рТМС при болни от параноидна шизофрения с изразена негативна симптоматика за ефективно и приложимо в клиничната практика.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Негативната симптоматика е един от най-трудно лечимите аспекти на параноидната шизофрения, както поради невъзможността на модерните медикаменти в пълнота да потиснат тази симптоматика, така и поради психологични задръжки от страна на болните и близките им да провеждат медикаментозна терапия. Репетитивната транскраниална магнитна стимулация в дорзолатералния префронтален кортекс предоставя ефективна адювантна нефармакологична алтернатива за лечение на негативна симптоматика при болни от параноидна шизофрения, като се толерира успешно от болните.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Aleman A, Enriquez-Geppert S, Knegtering H, Dlabac-de Lange JJ. Moderate effects of noninvasive brain stimulation of the frontal cortex for improving negative symptoms in schizophrenia: Meta-analysis of controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018 Jun;89:111-118.
2. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0; Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010); U.S. Department Of Health And Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute.
3. Correll CU, Howes OD. Treatment-Resistant Schizophrenia: Definition, Predictors, and Therapy Options. *J Clin Psychiatry.* 2021 Sep 7;82(5):MY20096AH1C.
4. Correll CU, Schooler NR. Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020 Feb 21;16:519-534.
5. Ellfolk M., Leinonen M.K., Gissler M., Lahesmaa-Korpinen A.-M., Saastamoinen L., Nurminen M.-L., Malm H. Second-generation antipsychotics and pregnancy complications. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2019;76:107-115.
6. Guo, J., Lv, X., Liu, Y. *et al.* Influencing factors of medication adherence in schizophrenic patients: a meta-analysis. *Schizophr* 9, 31 (2023).
7. Kennedy NI, Lee WH, Frangou S. Efficacy of non-invasive brain stimulation on the symptom dimensions of schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Psychiatry.* 2018 Mar;49:69-77.
8. McClintock SM, Reti IM, Carpenter LL, McDonald WM, Dubin M, Taylor SF, et al. Consensus recommendations for the clinical application of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry.* 2018; 79:16cs10905.
9. Tikka SK, Siddiqui MA, Garg S, Patojoshi A, Gautam M. Clinical Practice Guidelines for the Therapeutic Use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Neuropsychiatric Disorders. *Indian J Psychiatry.* 2023 Feb;65(2):270-288.

ЛЕЧЕНИЕ НА ДЕПРЕСИВЕН ЕПИЗОД НА БАР ЧРЕЗ rTMS: СЛУЧАЙ ОТ ПРАКТИКАТА

ГАЛИНА ДИМИТРОВА

Клиника по психиатрия и военна психология – Военномедицинска академия, София

TREATMENT OF A DEPRESSIVE EPISODE OF BPAD THROUGH THE USE OF rTMS: A CASE REPORT

GALINA DIMITROVA

Clinic of Psychiatry and Military Psychology – Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

В най-типичното му проявление, биполярното афективно разстройство (БАР) се характеризира с епизоди на мания и депресия. Едно от основните предизвикателства при лечението на депресивни епизоди на БАР е високият риск от преминаване на епизода от депресивен в маниен при приложение на конвенционални антидепресивни медикаменти. От друга страна, епизодите на депресия при болни от БАР могат да са продължителни, мъчителни и свързани с повишен риск от автоагресия дори при стриктно придържане към световните гайдлайни на лечение. Често се наблюдава ниска ефективност от приложеното лечение и бързо преминаване от депресивно към хипоманийно състояние. По тази причина научната общност продължава да разработва безопасни и ефективни методи за лечение на депресивните епизоди при БАР.

Представен е случай от практиката на успешно лечение при болен от БАР, чрез приложение на курс от 25 процедури високочестотна (HF, 10 Hz) репетитивна транскраниална магнитна стимулация (rTMS) в левия дорзолатерален префронтален кортекс (LDLPFC), при 110% интензитет спрямо индивидуалния моторен праг (100% MT). При последващо проследяване в период от два месеца се наблюдава персистиране на положителният ефект от лечение.

Ключови думи: БАР; rTMS; депресивен епизод

ABSTRACT

In its most typical manifestation, bipolar affective disorder (BPAD) is characterized by episodes of mania and depression. One of the main challenges in the treatment of depressive episodes of BPAD is the high risk of transition from a depressive episode to a manic episode because of the use of conventional antidepressant medications. On the other hand, episodes of depression in patients with BPAD can be prolonged, distressing, and associated with a high risk of auto-aggression even with strict adherence to the global treatment guidelines. Low effectiveness of the selected treatment and rapid transition from depressive to hypomanic states are often observed. For this reason, the scientific community continues to look into the development of safe and effective methods for treating depressive episodes in BPAD.

The case report presents successful treatment of a depressive episode in a patient suffering from BPAD, by conducting a course of 25 procedures of high-frequency (HF, 10 Hz) repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the left dorsolateral prefrontal cortex (LDLPFC), at 110% intensity of the individual motor threshold (100% MT). At the last follow-up in a period of two months, persistence of the positive treatment effect was observed.

Keywords: BPAD; rTMS; current episode depressed

ВЪВЕДЕНИЕ

В най-типичното му проявление, биполярното афективно разстройство (БАР) се характеризира с епизоди на мания и депресия, като при над 70% от изследваните лица не се наблюдава преобладаващ полус, т.е. склонност към развитие преобладаващо на депресивни или на манични/хипоманични епизоди [9]. При тези болни се наблюдават по-ранно отключване на заболяването, повече епизоди в хода на живота и по-продължителни епизоди. При останалите около 30% се наблюдава бързо преминаване от маниен към депресивен епизод, или от депресивен към маниен (спрямо поляритета). И в двата случая, лечението на депресивните епизоди при болни от БАР е поставено пред определени затруднения.

При пациентите с изразен поляритет, особено при онези над 11%, при които поляритетът е маниен, лечението на депресивните епизоди трябва да е изключително внимателно – едно от основните предизвикателства при лечението на депресивни епизоди на БАР е високият риск от преминаване на епизода от депресивен в маниен при приложение на конвенционални антидепресивни медикаменти. В допълнение, при някои болни с БАР се наблюдава парадоксално задълбочаване на депресивната симптоматика при приложение на антидепресанти [4, 8].

От друга страна, епизодите на депресия при болни от БАР с изразен депресивен полус, както се наблюдава при над 17% от изследваните лица, или при тези без изразена полярност, могат да са продължителни, мъчителни, и свързани с повишен риск от автоагресия дори при стриктно придържане към световните гайдлайни на лечение; наблюдава се снижение на качеството на живот и на средната продължителност на живота с над 12 години [2, 3]. Често се наблюдава ниска ефективност от приложеното лечение и бързо преминаване от депресивно към хипоманично състояние или обратно. Трудното овладяване на епизодите е една от основните причини БАР да е с по-тежки икономически последици за обществото от болестта на Алцхаймер, епилепсията и повечето форми на ракови заболявания, взети заедно [1].

По тази причина научната общност продължава да разработва безопасни и ефективни методи за лечение на депресивните епизоди при БАР. Едно от най-обещаващите направления в сферата е приложението на високочестотна (HF, >5Hz) репетитивна транскраниална магнитна стимулация (рТМС), поради съчетанието от висока безопасност, високата приложимост и толерируемост, задоволителна ефективност, и нисък риск от предизвикване на манична или хипоманична симптоматика [6, 7, 10]. Обичаен терапевтичен локус в случая се явява левият дорзолатерален префронтален кортекс (ЛДЛПФК), при пациенти-десничари.

ЦЕЛ

Представеният от нас клиничен случай цели да разшири клиничното познание в сферата, като представи възможност за безопасно, ефективно лечение при болни с БАР, целящ повишение на качеството на живот и снижат икономическите загуби.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Представяме клиничен случай на мъж на 41 г., приет за първи път в Клиниката по психиатрия и военна психология на Военномедицинска академия и за трети в психиатрично лечебно заведение, по повод пореден депресивен епизод в хода на БАР. Заболяването е с давност над 10 години, с депресивна полярност и изразена медикаментозна резистентност на фона на терапия със стабилизатори (конвулекс, литий, ламиктал) и невролептици (халоперидол, клопиксол, оланзапин) – всички във високи дози и за продължителен период от време. Болният споделяше оплаквания от снижено настроение, нарушена концентрация, нарушен сън, повишена тревожност, вътрешно напрежение. Ходът на заболяването у него се характеризира с бърза смяна от хипоманични към смесени и депресивни епизоди, с трудно и непълно повлияване въпреки високият комплайънс. По тази причина, болният е насочен за прием на дневен стационар и провеждане на терапевтичен курс рТМС, целящ потенциално подобрене на депресивната симптоматика.

При приема в клиниката се наблюдаваше липса на клинично значими соматични нарушения, нормални за възрастта и пола параклинични изследвания, литий в терапевтични дози при провеждане на токсикохимичен анализ. Болният провеждаше лечение със Зипразидон, Литий, Пропранолол, Хедонин 25 мг (1 т./21 ч.), Ламиктал и Тритико във високи дози, но без достатъчен ефект.

Проведен самооценъчен психологичен въпросник Beck Depression Inventory (BDI) – резултат 28 т., отговарящ на умерена към тежка депресия. Не се отчетоха контраиндикации за провеждане на магнитна стимулация.

След обсъждане на рисковете и ползите от провеждане на лечение, бе взето съгласие от болния за провеждане на курс от 25 процедури високочестотна (HF, 10 Hz) рТМС, всяка по 1000 импулса в серии от по 100 импулса в рамките на 10 секунди, с 10 секунди почивка между две серии. За терапевтичен локус се избра левия дорзолатерален префронтален кортекс (LDLPFC) предвид доминантната у болния дясна ръка, при 100% интензитет спрямо индивидуалния моторен праг (100% МТ). Моторният праг се определи чрез еднократно индивидуално замерване преди провеждането на първата процедура, като минимален интензитет на стимула, който предизвиква

отговор или в abductor pollicis brevis (APB) от контралатералната страна за $\geq 50\%$ от приложените стимули (≥ 5 от 10 приложени стимула), в съгласие с изискванията в областта [5].

По време на процедурите бяха спазени всички изисквания за безопасност. Бяха проведени общо 25 броя процедури в рамките на 12 дни, от които на ден 1 по една дневно, а на дни 2-12 – по две дневно, с пауза от 6 часа между процедурите.

РЕЗУЛТАТИ

По време на пълния курс от 25 процедури в ускорен срок от 12 дни се наблюдаваше се отлична поносимост, без изразени странични ефекти. Не се наблюдаваше преминаване на състоянието от депресивно в манийно.

В хода на лечение се наблюдаваше постепенно подобрене на следните оплаквания от страна на болния:

- снижено настроение и анхедония – промяна в настроението започна да се отчита от 12-та процедура нататък;
- нарушен сън – с частично подобрене от 15-та процедура;
- нарушена концентрация – от 17-та процедура;
- нарушена работоспособност – от 17-та процедура;
- повишена тревожност – от 18-та процедура;
- вътрешно напрежение – частично от 18-та процедура.

Обективно, след проведения курс се наблюдаваше спад в BDI от 28 точки (умерена към тежка депресия) на 19 точки (лека депресия), т.е. подобрене на състоянието с 32%. При последващо проследяване в период от два месеца се наблюдаваше персистиране на положителният ефект от лечение.

ОБСЪЖДАНЕ И ИЗВОДИ

Представеният клиничен случай потвърждава мястото и ролята на рТМС в лечението на депресивни епизоди при болни с БАР. Наблюдават се висока поносимост, безопасност и ефикасност. Наблюдават се субективно повишено качество на живот и снижени икономически загуби от страна

на болния и на здравната система поради липса на загуби от продължително, неефективно лечение.

Приложението на рТМС в клиничната психиатрична практика допълва съществуващите медикаментозни и немедикаментозни методи, които понякога могат да бъдат ограничени, дестабилизиращи, неефективни и трудни за толериране от страна на болните.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Репетитивната транскраниална магнитна стимулация в дорзолатералния префронтален кортекс предоставя ефективна адювантна нефармакологична алтернатива за лечение на депресивна симптоматика при болни от БАР, като се толерира успешно от болните.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Jin H, McCrone P. Cost-of-illness studies for bipolar disorder: systematic review of international studies. *Pharmacoeconomics*. 2015 Apr; 33(4):341-53.
2. Kessing LV, Vradi E, Andersen PK. Life expectancy in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2015 Aug; 17(5):543-8.
3. Laursen TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophr Res*. 2011 Sep; 131(1-3):101-4.
4. Li CT, Bai YM, Huang YL, Chen YS, Chen TJ, Cheng JY, Su TP. Association between antidepressant resistance in unipolar depression and subsequent bipolar disorder: cohort study. *Br J Psychiatry*. 2012 Jan; 200(1):45-51.
5. McClintock SM, Reti IM, Carpenter LL, McDonald WM, Dubin M, Taylor SF, et al. Consensus recommendations for the clinical application of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry*. 2018; 79:16 cs10905.
6. Mutz J, Edgcumbe DR, Brunoni AR, Fu CHY. Efficacy and acceptability of non-invasive brain stimulation for the treatment of adult unipolar and bipolar depression: A systematic review and meta-analysis of randomised sham-controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Sep; 92:291-303.
7. Nguyen TD, Hieronymus F, Lorentzen R, McGirr A, Штергаард SD. The efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2021 Jan 15; 279:250-255.
8. Perugi G, Pacchiarotti I, Mainardi C, Verdolini N, Menculini G, Barbuti M, Angst J, Azorin JM, Bowden CL, Mosolov S, Young AH, Vieta E; BRIDGE-II-MIX Study Group. Patterns of response to antidepressants in major depressive disorder: Drug resistance or worsening of depression are associated with a bipolar diathesis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019 Jul; 29(7):825-834.
9. Sentissi O, Popovic D, Moeglin C, Stukalin YB, Mosheva M, Vieta E, Serretti A, Souery D. Predominant polarity in bipolar disorder patients: The COPE bipolar sample. *J Affect Disord*. 2019 May 1; 250:43-50.
10. Tee MMK, Au CH. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Sham-Controlled Trials of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Bipolar Disorder. *Psychiatr Q*. 2020 Dec;

ОРГАНИЗАЦИОННИ ВЪПРОСИ**НЕДОСТИГЪТ НА СПЕЦИАЛИСТИ В БЪЛГАРИЯ –
ЕДИН ОТ РИСКОВЕТЕ ПРЕД ЗДРАВНАТА СИСТЕМА
(ЧАСТ I)****АНТОН ПРАМАТАРОВ***Служба „Учебна и научно-изследователска дейност“ – Военномедицинска академия, София***THE SHORTAGE OF SPECIALISTS IN BULGARIA –
ONE OF THE RISKS TO THE HEALTH SYSTEM
(PART I)****ANTON PRAMATAROV***Department “Educational and Scientific Research Activity” – Military Medical Academy, Sofia***РЕЗЮМЕ**

Настоящата статия има за цел да анализира ситуацията с недостига на медицински кадри като цяло и лекари с определени специалности в частност в системата на здравеопазването на Република България. Разглеждат се тенденциите и причините за повишеното търсене на здравни услуги, както и потребностите при осигуряването на здравната система със специалисти. Разработката е с изследователска насоченост и поставя определени въпроси за бъдеща дискусия.

Ключови думи: здравеопазване, медицински кадри

SUMMARY

This article aims to analyze the situation with the shortage of medical personnel in general and doctors with certain specialties in particular in the health care system of the Republic of Bulgaria. The trends and reasons for the increased demand for health services are examined, as well as the needs for providing the health system with specialists. The development is research-oriented and poses certain questions for future discussion.

Keywords: health care system, medical personnel

От началото на XXI век в страните членки на ЕС се наблюдава значително увеличение на търсенето на здравни услуги и медицинска помощ. Според анализ на специалисти и изследователи изготвен от Световната здравна организация през 2006 г. недостигът от медицински специалисти (лекари, сестри, акушерки, лаборанти, болногледачи, рехабилитатори и др.) в глобален мащаб възлиза на над 4 млн. души. Проблемът през последните години ескалира допълнително, вследствие на пандемията от COVID-19.

Недостигът на медицински специалисти е глобален проблем, който засяга здравните системи по целия свят. Тази криза е особено остра в България, където броят на лекарите и медицинските сестри не успява да отговори на нарастващото търсене на здравни услуги. Разработката изследва причините за този недостиг, въздействието върху здравната система и потенциалните решения за справяне.

По данни на Българския лекарски Съюз (БЛС) над 90 общопрактикуващи лекари в България загиват на работните си места. Успоредно с това, много анализатори и специалисти насочват вниманието на обществото към огромното физическото и психическото претоварване на медицинските кадри през този период и изследват промяна в нагласите

за работа в здравната система. Според анализ, изготвен от СИА през м. ноември 2023 г. при немалка част от тях е отчетено намерение да напуснат медицинската професия или да се пенсионират по-рано. Тази ситуация предполага непрекъснато повишаване на ценността на специалистите за всяка една болница и засилване на съревнованието между отделните лечебни заведения за тяхното привличане. Открояват се конкурентните предимства както на заплащането, така и на комплексите условия на труд и възможностите за реализация и академично и професионално развитие.

Според същия анализ, в сравнение със сходни европейски държави, България попада в групата на страните, в които заплащането е на по-ниски нива, което се явява предпоставка за изтичане на медицински специалисти от страната. Освен това българският език като основен в работната среда на медиците се оказва допълнително препятствие, което пречи за привличането на специалисти от други държави и това също се явява предпоставка за получаване на вакуум.

Въпреки наличието на много теоретични постановки и определени нормативни документи, на практика в системата на здравеопазването у нас, не се прилагат обективни и рационални критерии, за определяне на оптимален брой медицински специалисти в дадена административна област или населено място и така, да се калкулира коректно измерението на този недостиг. Разбира се, че дефинирането на възможно най-приемлив брой на лекари и/или на специализирана медицинска апаратура зависи в голяма степен от търсенето на сходен тип медицинска помощ или услуга от страна на пациентите, което определено води до известен субективизъм от страна на обществото.

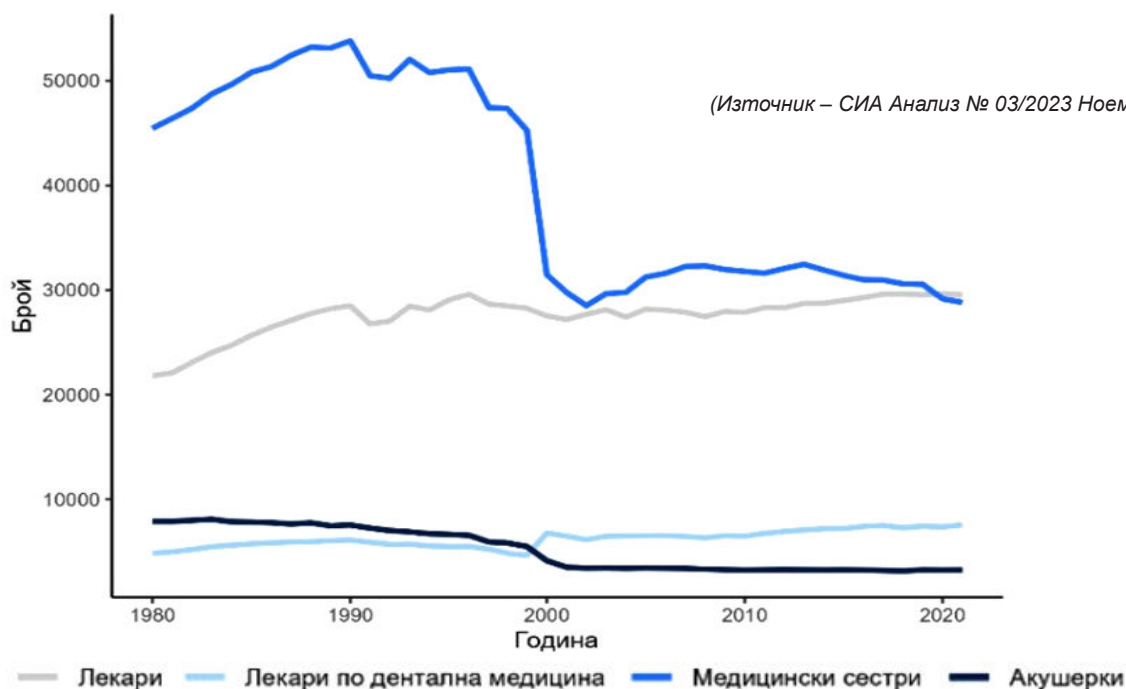
Според данни от извършен анализ на Националния Статистически Институт (НСИ), в България се наблюдават по-високо съотношение на брой лекари на 100 хил. души население (429.6), в

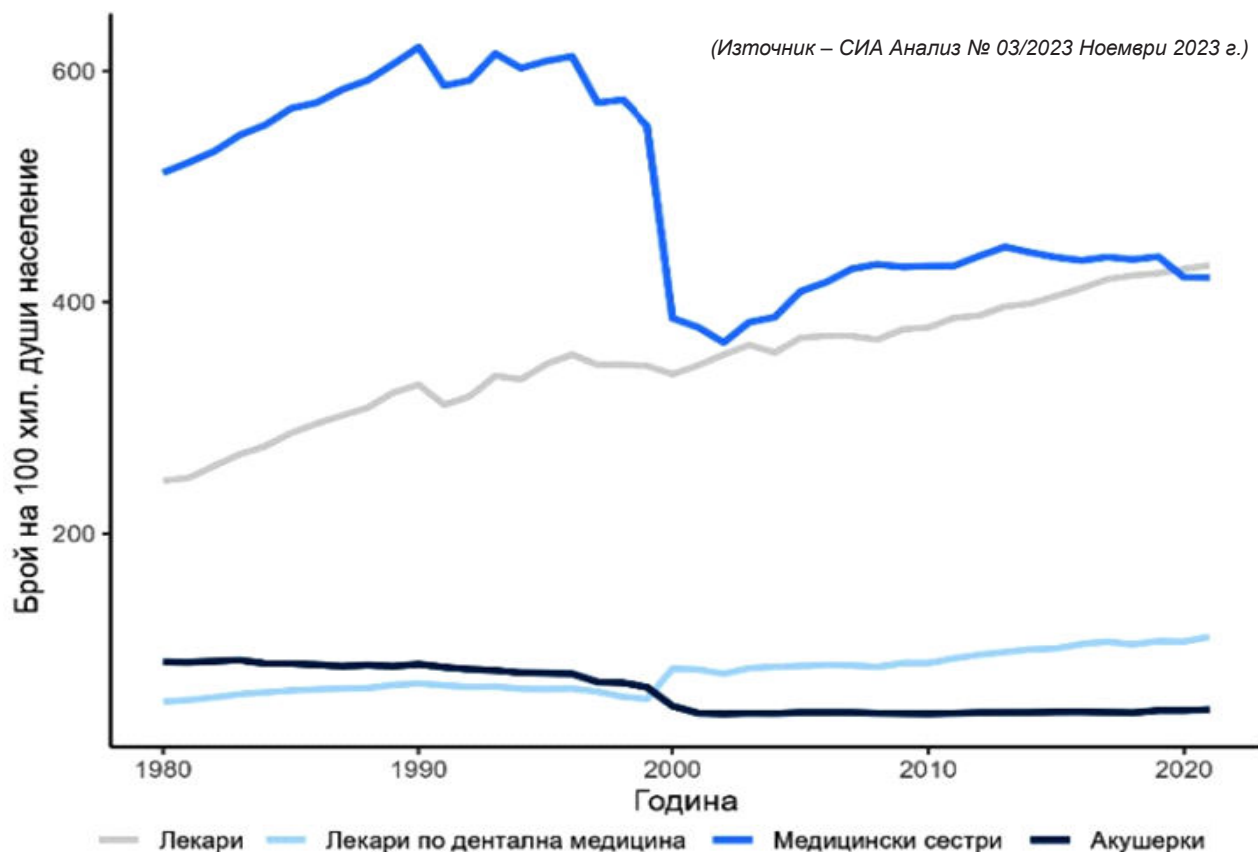
сравнение със средните стойности, в страните от ЕС (402.5). Сходна е ситуацията и при лекарите по дентална медицина – отчетената за България стойност е 109.9 при средноевропейска 78.9. Въпреки тази благоприятна за България статистика обаче, е важно да направим известни уточнения – при по задълбочен прочит се открояват определени специфични дефицити:

1. Недостигът от общопрактикуващи лекари (ОПЛ) – при средна стойност в Европа от 72 ОПЛ на 100 хил. души население, у нас стойността те са 57 и това се явява недостиг на близо ОПЛ за цялата страна. Общопрактикуващият лекар има основна роля в предоставянето на първичната медицинска помощ и много често се явява входната точка на всеки пациент към здравната система. Както е видно, броят на ОПЛ у нас е недостатъчен, а достъпът до първична медицинска помощ в отдалечените райони (селата и курортните селища) е ограничен.

2. Анализатори отбелязват също така недостиг при лекари, с определени специалности, като най-силно изразен се наблюдава при специалистите, предоставящи психиатрична помощ – измерени са стойности, при които съотношението на 100 хил. души е 10.2, при средноевропейски стойности от 17.0. Това предполага дефицит от над 460 психиатри или над 70% от общия им брой за 2021 г, като парадоксалното е, че в София има най-голям недостиг.

Ако допуснем, че ситуацията при лекарите, въпреки тенденциите все още не е критична, в ярък контраст е положението със недостига специалисти по здравни грижи. Съотнесено с брой на практикуващите лекари, той е изчислен на 0.97:1, което според редица експерти се явява крайно недостатъчно за ефективността на системата на здравеопазването в България. Конкретно, при медицинските сестри в България е изчислен недостиг от близо 17 хиляди към общото население на България, а именно – на 100 хил. души население е 419.0, при средна стойност от 666.3.





Какви са решенията за преодоляване на тези дисбаланси? Със сигурност, не е измислена готова формула, но редица експерти се обединяват около следните групи мерки:

1. Подобряване на заплатите и условията на труд: Отговорните институции и лечебните заведения е необходимо да разработят стратегии и мерки, целящи освен увеличаване на заплащането в сектора, така и за подобряване на условията на труд. Това включва осигуряване на подходящо оборудване, намаляване на работното натоварване и прилагане на политики за предотвратяване на професионално прегаряне.

2. Инвестиции в образование и допълнително обучение на кадрите и насърчаване на кариерното развитие:

Увеличаване на финансирането за програми за обучение и преквалификация на лекари и на медицински сестри, за да отговори на търсенето на пазара на труда. Освен това трябва да бъдат въведени програми за непрекъснато обучение, за да се гарантира, че кадрите в системата могат да поддържат и подобряват своите умения през цялия си професионален път.

3. Политики за привличане и задържане: Привличането на медицински специалисти от други страни изисква сътрудничество между правителствата и включването на стимули като конкурентни нива за заплащане, подкрепа при преместване и езиково обучение. Също основна задача за

отговорните институции, при задържането на кадрите се явява и справяне с първопричините за текучеството в системата. Този проблем е тема на друг и по-задълбочен анализ и не е засегнат в настоящата разработка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недостигът на медицински кадри от всички нива в здравеопазването у нас има значително въздействие върху качеството на грижите, достъпността и финансовата устойчивост на здравната система. Въпреки че преодоляването на тази криза изисква многостранен подход, инвестирането в образованието, заплатите и условията на труд на хората, заети в системата, трябва да бъде основен приоритет. Чрез прилагането на тези мерки България може да започне да обръща тенденцията и да осигури по-добро бъдеще както за своите медицински медици, така и за пациентите, които разчитат на тях.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Committee to Study the Role of Allied Health Personnel, Institute of Medicine, 1989. Allied Health Services: Avoiding
2. Crises. National Academy Press, Washington, D.C.
3. Culyer A. J., Newhouse, J. P., 2000. Introduction: The State and Scope of Health Economics. In: Culyer A. J., Newhouse, J. P. (Eds.) Handbook of Health Economics. Vol. 1A., Elsevier, pp. 1-10.
4. Frenk, F., Chen, L. C., Chandran, L., Groff, E. O. H., King, R., Meleis, A., Fineberg, H. V., 2022. Challenges and Opportunities for Educating Health Professionals after the COVID-19 Pandemic. The Lancet 400, 1539-56.

7. Fuchs, V. R., 1972. The Growing Demand for Medical Care. In: Fuchs, V. R. (Ed.), *Essays in the Economics of Health and*
8. *Medical Care*. National Bureau of Economic Research, pp. 61-68.
9. Gu, S., 2020. A Comparative Study of Increasing Demand for Health Care for Older People in China and the United Kingdom. *World Scientific Research Journal* 6 (4), 218-251.
11. He, K., Whang, E., Kristo, G., 2021. Graduate Medical Education Funding Mechanisms, Challenges, and Solutions: A Narrative Review. *The American Journal of Surgery* 221, 65-71.
12. IHS Markit, 2020. *The Complexities of Physician Supply and Demand: Projections From 2018 to 2033*. Association of American Medical Colleges, Washington, D.C.
14. Liu, J.X., Goryakin, Y., Maeda, A., Bruckner, T., Scheffler, R., 2017. *Global Health Workforce Labor Market Projections for 2030*. *Human Resources for Health* 15 (11), 1-12.
15. OECD/European Observatory on Health Systems and Policies, 2021. *Bulgaria: Country Health Profile 2021, State of*
16. *Health in the EU*, OECD Publishing, Paris/European Observatory on Health Systems and Policies, Brussels.
17. Vivian Health, 2021. *State of Healthcare 2021: Whats Next for Americas Healthcare Professionals*. San Francisco, Vivian Health.
18. WHO, 2006. Chapter One, *Health Workers: A Global Profile*. *The World Health Report 2006*.
19. Борисова, Б., Маноилова, А., 2020. Бенчмаркинг като метод за осъществяване на организационна промяна в здравеопазването. *Обща медицина* 22 (3), 67-72.
20. Министерство на здравеопазването, 2022а. *Годишен доклад за състоянието на здравето на гражданите в РБългария през 2021 г.*
21. Министерство на здравеопазването, 2022б. *Национална карта на дългосрочните нужди от здравни услуги*.
22. Съвет за икономически анализи Анализ № 03/2023 Ноември 2023 г. достъпно на sea.egov.bg

АНАЛИЗ НА ХИРУРГИЧНАТА ДЕЙНОСТ НА МБАЛ-СОФИЯ КЪМ ВМА ЗА 2023 ГОДИНА

АЛЕКСАНДЪР АЛЕКСАНДРОВ, ИВАНКА АЛЕКСИЕВА, ИВАН ПОПИВАНОВ

Катедра „Военна медицина“ – Военномедицинска академия, София

ANALYSIS OF THE SURGICAL ACTIVITY OF MMA - SOFIA FOR 2023

ALEXANDAR ALEXANDROV, IVANKA ALEXIEVA, IVAN POPIVANOV

Military Medicine Department – Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

Целта на настоящото изследване е да се анализират постигнатите количествени и качествени показатели на хирургичните клиници на ВМА София през 2023 г., да се съпоставят тези показатели с постиженията през последните години, за да се очертаят тенденциите в развитието на болницата. Анализът на качествените показатели в дейността на една болница е не по-малко важен от количествените показатели. Постигането на определени качествени и количествени параметри в хирургичните клиници е първостепенна грижа за ръководството на лечебното заведение.

Ключови думи: брой оперирани болни, брой извършени операции, оперативна активност, брой оперирани по спешност, относителен дял на оперираните по спешност

ABSTRACT

The aim of the present study is to analyze the achieved quantitative and qualitative indicators of surgical clinics of MMA Sofia in 2023, to compare these indicators with the achievements in the last few years in order to outline the trends in the development of the hospital. The analysis of the qualitative indicators in the activity of a hospital is no less important than the quantitative indicators. The achievement of certain qualitative and quantitative parameters in surgical clinics is a primary concern for the management of the medical establishment.

Keywords: number of operated patients, number of operations performed operative activity, number of operated on emergency, relative share of operated on emergency

ВЪВЕДЕНИЕ

Всяко лечебно заведение контролира своята дейност по отношение хирургичната дейност чрез проследяване редица количествени и качествени параметри. Те дават представа за резултатите от осъществената дейност и набелязват мерките за подобряването и в бъдеще чрез конкретни коригиращи действия.

ЦЕЛ НА ДОКЛАДА

Да се направи анализ на МБАЛ-София към Военномедицинска академия (ВМА) през 2023 г. по отношение на дейността на клиниките осъществяващи хирургическа дейност и се направи съпоставка с данните за предишните години като се направят необходимите изводи за постигнатото в дейността и перспективите за развитие за следващите няколко години.

МАТЕРИАЛИ

Използвани са данни от годишния анализ на състоянието на качеството на болничната помощ в МБАЛ-София на ВМА за 2023 и са съпоставени с данните за предходните години като особено внимание е отделено на 2022 година.

МЕТОДИ

Анализиран са следните най-важните показатели от хирургичната дейност, адаптирани от използваната „Програма за оценка, вътрешен контрол и подобряване на качеството на медицинската помощ във МБАЛ - София на ВМА”, за оценка на

лечебната дейност:

1. Брой оперирани болни;
2. Оперативна активност;
3. Брой оперирани по спешност;
4. Относителен дял на оперираните по спешност;
5. Брой извършени операции – от тях:
 - С много голям обем и сложност;
 - С голям обем и сложност;
 - Със среден обем и сложност;
 - С малък обем и сложност.

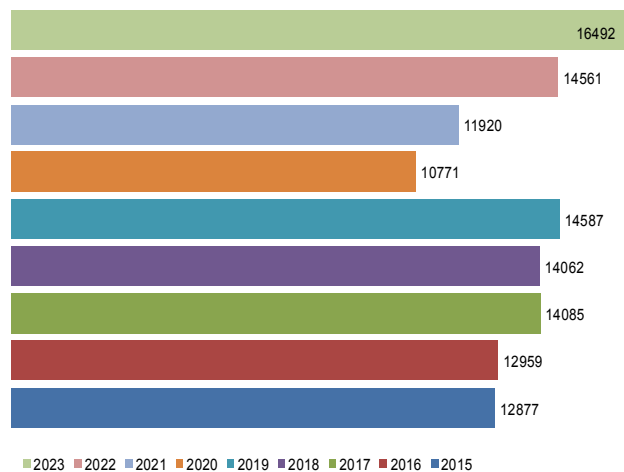
РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

При анализа на **количествените и качествените показатели** от дейността на болницата следва да отбележим, че за **клиниките от хирургичния профил има специфични качествени показатели, които се отчитат само за тях.**

Като количество броят на оперираните болни показва непрекъснатата тенденция на нарастване за последните 15 години, като (за периода) средно-годишно е нараснал от около 10 000 до над 16 000 оперирани.

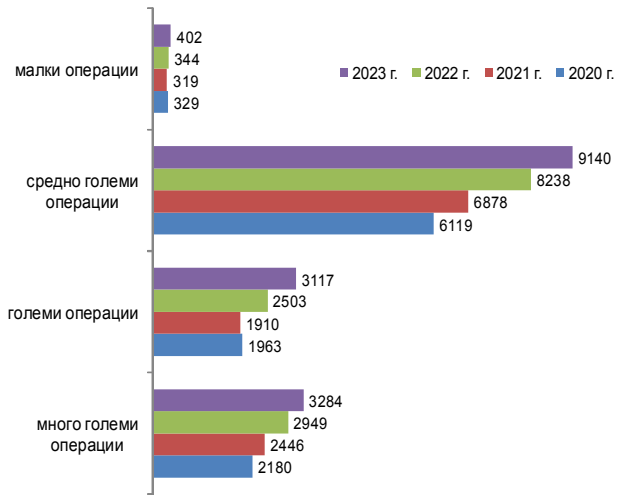
COVID-19 дава съществено отражение върху дейността на хирургичните клиники през последните две години.

За 2023 година **оперираните пациенти** са били 16 492, което е нарастване спрямо предходната година с 13.26%. Достигнати и надминати са стойностите от предпандемичните години (фиг. 1).

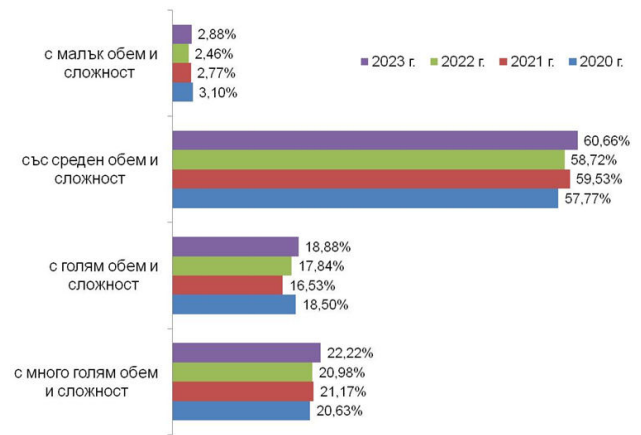


Фигура 1. ▲ Брой оперирани болни в хирургичните звена на МБАЛ-София на ВМА, 2015-2023 г.

Важен показател при анализа на хирургичната дейност е **относителната тежест на осъществените хирургически интервенции**, които са групирани в четири групи и са илюстрирани на фигури 2 и 3 (за последните четири години).

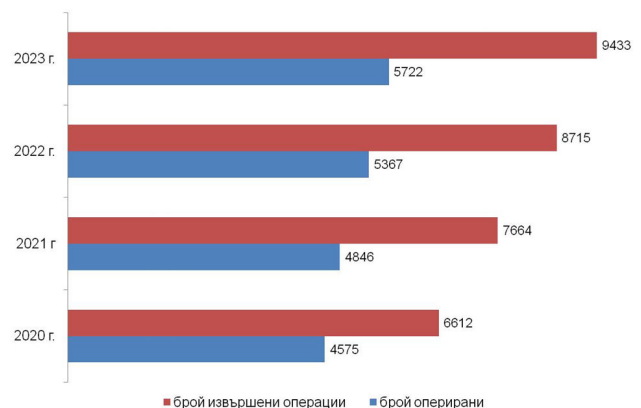


Фигура 2. ▲ Относителна тежест на оперативните интервенции за периода 2019-2023 година като брой оперирани



Фигура 3. ▲ Относителен дял на оперативните интервенции по обем и сложност за 2020, 2021, 2022 и 2023 година

Оперативната дейност на **нехирургичните звена** се отчита отделно и следва да се прибави към хирургичната дейност на хирургичните звена, за да се отчете коректно хирургичната дейност на болницата за 2023 година. За последните четири години дейността е показана на фигура 4:

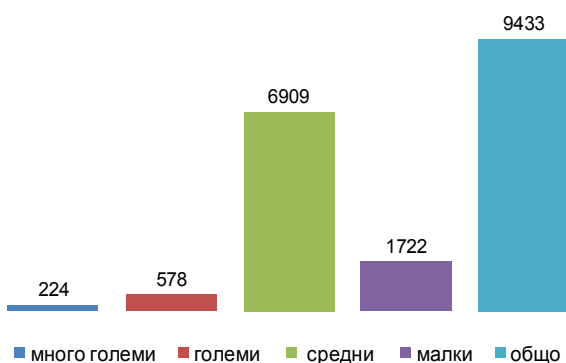


Фигура 4. ▲ Оперирани болни и извършени операции в нехирургичните звена на МБАЛ-София на ВМА, 2020-2023 г.

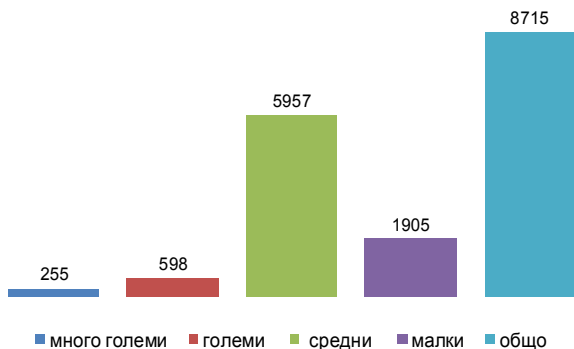
Що се касае до броя на **извършените оперативни интервенции** те са възстановени през 2023 година (9433 интервенции). Те са нараснали в сравнение с предходната 2022 година с 8.24%. За 2021 година оперативните интервенции от нехирургичните звена са 7664. За 2020 година оперативните интервенции от нехирургичните звена са 6612, докато през 2019 година са 7874 (фиг. 4).

Около 78% от хирургическата дейност на нехирургичните звена за 2023 година се осъществява от клиниката „Гастроентерология“, като година преди това е бил около 72%. За 2021, 2020 и 2019 делът на тази клиника е от същия порядък.

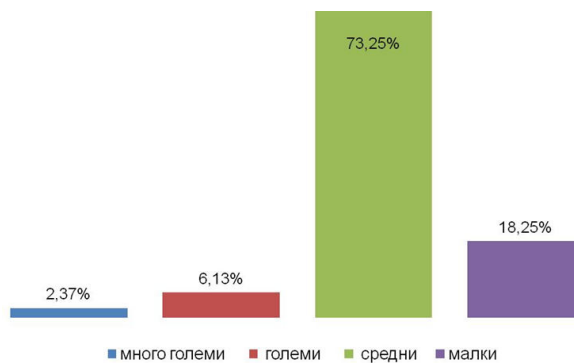
Хирургичната дейност на нехирургичните клиники има своите особености и тя се изразява, на първо място, с обема и сложността на извършените оперативни интервенции. При тях е по-голям относителният дял на средните и малките по обем и сложност оперативни интервенции и малко по-големи и много големи по обем и сложност оперативни интервенции. За разлика от хирургичните звена относителния дял на много големите и големите оперативни интервенции на нехирургичните звена е по-малък от хирургичните, за разлика от средните (70.66%) и малките оперативни интервенции (20.26%), които преобладават (фиг. 5, 6, 7, 8).



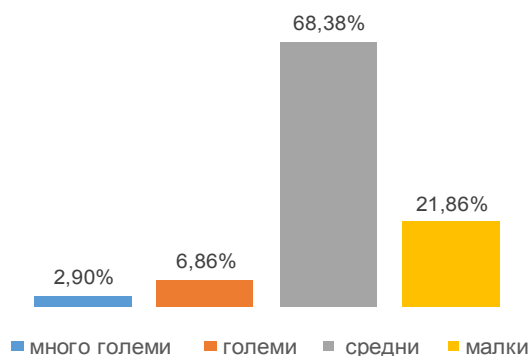
Фигура 5. ▲ Брой на оперативните интервенции по тежест и обем за 2023 година в **нехирургичните звена**



Фигура 6. ▲ Брой на оперативните интервенции по тежест и обем за 2022 година в **нехирургичните звена**

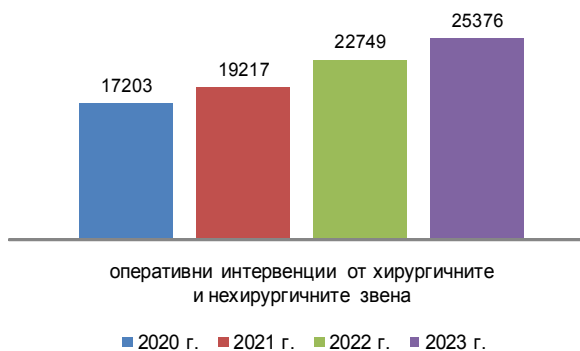


Фигура 7. ▲ Относителна тежест на **оперативни интервенции** от отделните клиники на **нехирургичните звена** като брой оперирани пациенти за 2023 година

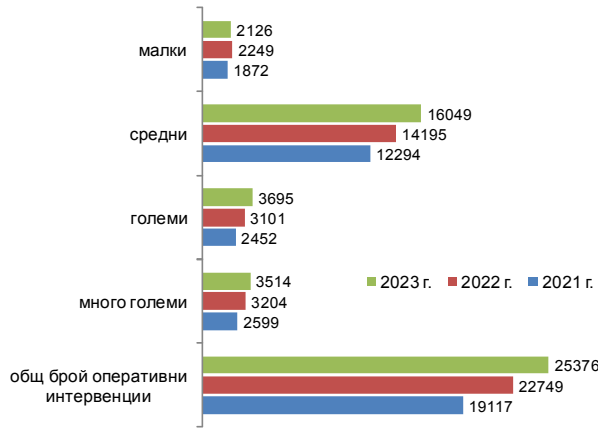


Фигура 8. ▲ Относителна тежест на **оперативни интервенции** от отделните клиники на **нехирургичните звена** като брой оперирани пациенти за 2022 година

Оперативната дейност на болницата е **функция на оперативната дейност както на хирургичните, така и на нехирургичните звена** като техните резултати следва да се сумират, за да се получи цялостната картина на оперативната дейност през 2023 година. За 2023 година **общата оперативност на хирургичните и нехирургичните звена** е 25376, което е увеличение спрямо предходната година с 11,55%. За 2021 година 19 217 оперативни интервенции извършени през 2020 година са 17 203, а през 2019 – 22200.(фиг. 9, 10). Следователно са достигнати и надминати предепидемичните нива на хирургическата дейност.

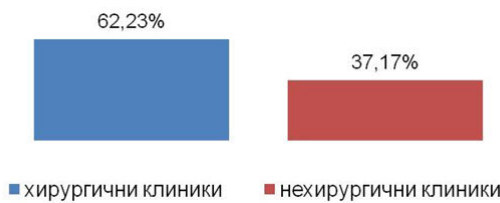


Фигура 9. ▲ Общ брой на оперативните интервенции в **хирургичните и нехирургичните звена** за периода 2020-2023 г.



Фигура 10. ▲ Брой на извършените оперативни интервенции в МБАЛ-София на ВМА от всички клиники с оперативна дейност според тежестта на оперативните интервенции за 2021, 2022 и 2023 година

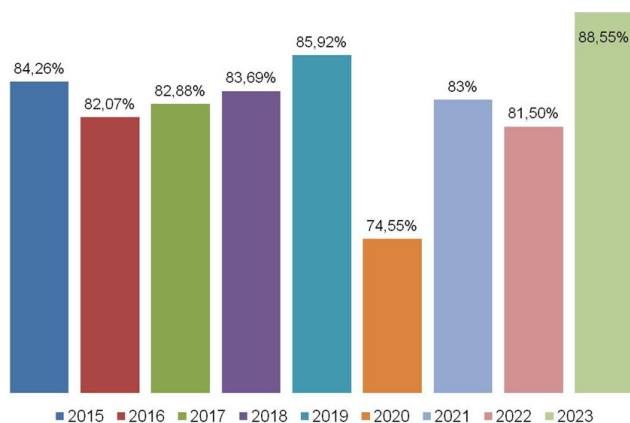
Оперативната дейност се възстановява като е достигнала предепидемичните нива от 2019 година и предходните години.



Фигура 11. ▲ Относителен дял на оперативната дейност на хирургичните и нехирургичните клиники за 2023 година

За 2023 година **оперативната активност** е 88,55% като е нараснала спрямо предходната година с около 7%.

На фигура 12 е показана **оперативната активност на хирургическите клиники** за периода 2015-2023 година, което представлява относителния дял на оперираните от общия брой на постъпилите за лечение в хирургическите клиники.

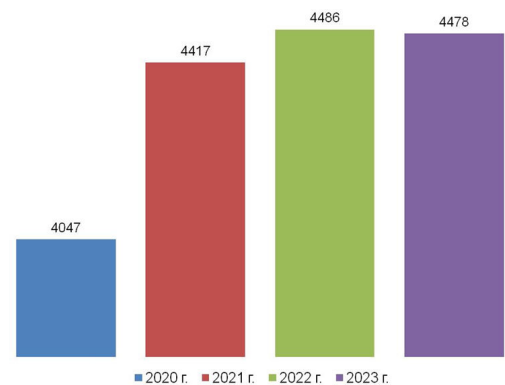


Фигура 12. ▲ Оперативна активност в хирургичните звена на МБАЛ-София на ВМА, 2015-2023 г.

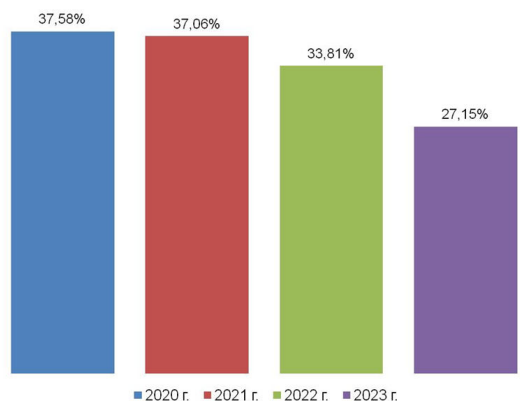
На самостоятелен отчет в хирургическите клиники се водят **оперираните по спешност**. Това има отношение към тежестта на състоянието на лекувания контингент и трудностите при тяхното лечение и обслужване, тъй като приетите по спешност представляват много по-тежък диагностичен и лечебен проблем. Отделно се водят на отчет и **леталните случаи** след спешни оперативни интервенции. За трудностите и натоварването в работа в една клиника от по-голямо значение е не броя на оперираните по спешност като абсолютно число, а **относителния дял на оперираните по спешност**.

Показателят за 2023 година не се различава съществено от показателите за предишните няколко години (фиг. 13).

За някои клиники **основната част от оперираните пациенти** са именно **оперираните по спешност**. За тях приетите по спешност надхвърлят 38-40%, което променя характера на дейността, тъй като спешността изисква изпълнение на служебните задължения при повишено нервно-психическо натоварване. Данните за периода 2020-2023 година са показани на фигури 13 и 14.



Фигура 13. ▲ Брой на оперираните по спешност за периода 2020-2023 година



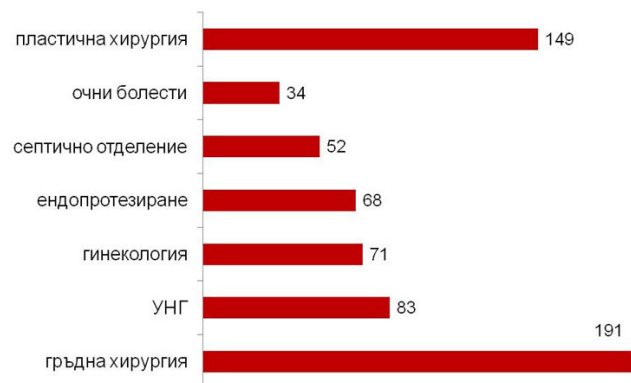
Фигура 14. ▲ Относителен дял на оперираните по спешност за периода 2020 -2023 година

Оперирани по спешност за 2019 година и 2018 година са от порядък около 32-33% за година.

Данните за отделните клиники за 2022 и 2023 година са показани на фигури 15, 16, 17, 18, 19 и 20.



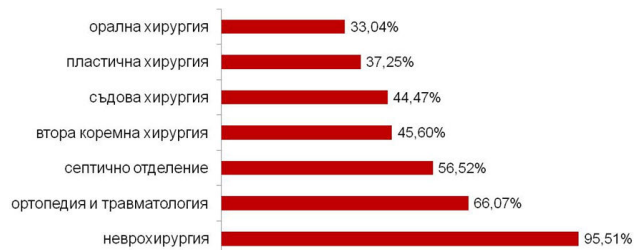
Фигура 15. ▲ Оперирани по спешност в хирургичните клиники за 2023 година по брой пациенти



Фигура 16. ▲ Оперирани по спешност в хирургичните клиники за 2023 година по брой пациенти



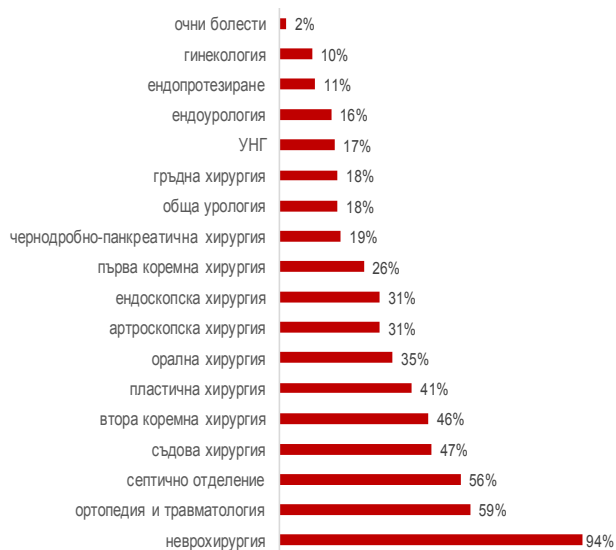
Фигура 17. ▲ Оперирани по спешност в хирургичните клиники за 2022 година по брой пациенти



Фигура 18. ▲ Относителен дял на оперираните по спешност за 2023 година в хирургичните клиники (над 30% от приетите в клиниката)



Фигура 19. ▲ Относителен дял на оперираните по спешност за 2023 година в хирургичните клиники (под 30% от приетите в клиниката)



Фигура 20. ▲ Относителен дял на оперираните по спешност за 2022 година в хирургичните клиники

ОБОБЩЕНИЕ

Болницата запазва и защитава постигнатото ниво на качествените показатели в своята дейност по отношение на хирургичната работа като възстановени и количествените показатели от преди епидемичната обстановка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Качественият продукт на болницата по отношение на дейността на хирургичните клиници и нехирургичните клиници, извършващи оперативна дейност, е много висок, като са възстановени напълно нивата на дейност от преди ковид кризата. В редица дейности и резултати се наблюдава до голяма степен възстановяване на дейността от предепидемичния период по отношение и на количествените показатели. Това се явява предпоставка за запазване на имиджа на МБАЛ-София-ВМА като водещо лечебно заведение в страната, в която хирургичната дейност е основна както и за всяко военнолечебно заведение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ на състоянието на качеството на болничната помощ в МБАЛ-София на ВМА за 2023 година.
2. Анализ на състоянието на качеството на болничната помощ в МБАЛ-София на ВМА за 2022 година.

SUMMARY

REVIEWS

INTERFERON-GAMMA – ROLE IN PATHOGENESIS AND IMMUNOLOGICAL DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS INFECTION

E. VIKENTIEVA 3

EBV-ASSOCIATED MALIGNANCIES

L. GRAHLYOVA, A. GOTSEVA, M. KUNCHEV 9

TOPICAL PROBLEMS OF TREATMENT AND DIAGNOSTIC

OCULAR INVOLVEMENT IN LYME BORRELIOSIS

A. GOTSEVA, A. KALAYDZHIEV 15

HUMAN CORONAVIRUSES

A. GOTSEVA 18

CASE REPORTS

CHARACTER, FREQUENCY AND LOCALIZATION OF THE FRACTURES IN THE MAXILLOFACIAL REGION DURING THE PERIOD 2017-2023

A. CHESMEDZHIEVA, Y. ANGELOV S. PETROV 24

CLINICAL-LABORATORY PRESENTATION OF FOUR CASES OF LYME NEUROBORRELIOSIS

M. KUNCHEV, A. GOTSEVA, M. YORDANOVA 27

TREATMENT OF NEGATIVE SYMPTOMS OF SCHIZOPHRENIA THROUGH THE USE OF RTMS: A CASE REPORT

G. DIMITROVA 32

TREATMENT OF A DEPRESSIVE EPISODE OF BPAD THROUGH THE USE OF RTMS: A CASE REPORT

G. DIMITROVA 35

ORGANIZATIONAL MATTERS

THE SHORTAGE OF SPECIALISTS IN BULGARIA – ONE OF THE RISKS TO THE HEALTH SYSTEM (PART I)

A. PRAMATAROV 38

ANALYSIS OF THE SURGICAL ACTIVITY OF MMA - SOFIA FOR 2023

A. ALEXANDROV, I. ALEXIEVA, I. POPIVANOV 42

INSTRUCTION TO AUTHORS

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ НА НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ В СПИСАНИЕ „ВОЕННА МЕДИЦИНА”

В списание „Военна медицина” се приемат за печат оригинални научни разработки, свързани с актуални диагностично-лечебни, организационни, лечебно-профилактични и хигиенно-противоепидемични въпроси, случаи от практиката, кратки научни съобщения от всички области на военномедицинската и медицинска наука, впечатления от проведени в страната и чужбина научни медицински форуми (конференции, симпозиуми и конгреси), съобщения за нови научни прояви и пробиви в областта на медицината, специализации, рецензии за нови медицински книги.

При представяне на материалите за печат трябва да бъдат спазени следните изисквания:

1. Статиите се изпращат на доц. Васева за одобрение от редакционната колегия (vivi@vma.bg).
2. Обемът на предлаганите материали не бива да надвишава 2500-3000 думи за оригиналните статии, 5000 думи за обзорите, 1000 думи за всички останали съобщения.
3. Всяка статия трябва да съдържа:
 - Заглавие на английски и български език.
 - Имената на авторите на български и латиница.
 - Резюме на статията на български и английски език в обем 120-250 думи. В резюмето се посочват целта и обектът на изследването, основните елементи на използваните методи, синтез на цифровите данни и статистически показатели, изводи.
4. Всеки материал е придружен от ключови думи, които разкриват основите му съдържателни аспекти и се използват при индексването на публикацията с нормализираната лексика на Националната медицинска библиотека на САЩ MeSH.
5. Статиите съдържат следните раздели: цел, материал и методи, резултати, обсъждане,

заключение (изводи) и библиография. Библиографията не трябва да надвишава 20 автора за оригинална статия и 50 автора за обзорите. Библиографските описания се дават на оригиналния език. В началото се изброяват в азбучен ред (по фамилията на първия автор) източниците на кирилица, следвани от тези на латиница. Всеки нов източник се изписва на нов ред с арабска номерация. Данните в библиографското описание се подреждат според изискванията на БДС 9735-72.

6. Имената на авторите, цитирани в текста, се изписват на оригиналния език. При цитиране на референция, посочена в библиографията (използваната литература), съответният номер от библиографията се цитира в текста на статията в големи скоби []; пример [1] или [1, 2, 3].

7. Всички мерни единици се изписват на латиница.

8. Илюстративният материал (таблици, фигури, диаграми, снимки) се подава със съответното заглавие, легенда и обяснителен текст на български език. Фигурите, таблиците, диаграмите и снимките трябва да бъдат представени отделно от статията, всяка като отделен файл (във формата, в който са създадени), а в текста се посочва мястото за поместването им. Илюстрациите трябва да бъдат минимум над 1MB, годни за възпроизвеждане.

9. Авторите носят отговорност за съдържанието на ръкописите.

10. Заедно с ръкописа се представя име, адрес, телефон и email на автора за осъществяване на контакти.

11. Непубликувани ръкописи не се връщат.

Статии, в които не са спазени горните изисквания, няма да бъдат поместени в списанието.

Редакционната колегия приканва всички лекари за активно сътрудничество за списване на списание „Военна медицина”.

ОТГОВОРНОСТ ЗА ДОСТОВЕРНОСТТА И СЪДЪРЖАНИЕТО НА ПУБЛИКУВАНИТЕ МАТЕРИАЛИ НОСИ АВТОРЪТ.
МАТЕРИАЛИТЕ МОГАТ ДА СЕ ПОЛЗВАТ ПРИ УСЛОВИЕ, ЧЕ Е ЦИТИРАН ИЗТОЧНИКЪТ.

“MILITARY MEDICINE” CANNOT BE HELD RESPONSIBLE FOR ERRORS OR FOR ANY CONSEQUENCES ARISING FROM THE USE OF THE INFORMATION CONTAINED IN THIS JOURNAL. THE AUTHORS TAKE RESPONSIBILITY FOR THE CONTENT OF THEIR ARTICLES.

**ПЕЧАТ И ПРЕПЕЧАТНА ПОДГОТОВКА:
СЛУЖБА “УЧЕБНА И НАУЧНО-ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ”
ВОЕННОМЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЯ, СОФИЯ**