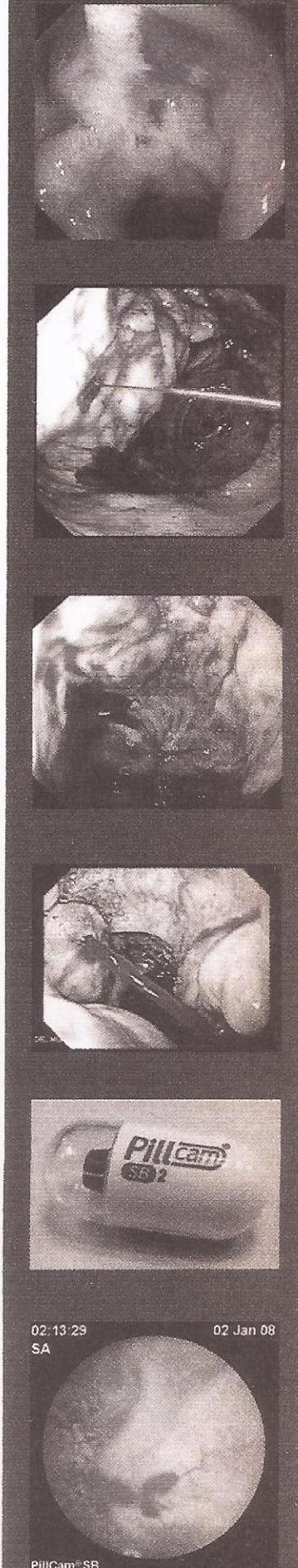


Маргарита Влахова

**ОСТРО КЪРВЕНЕ ОТ  
ГОРНИЯ  
ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЕН  
ТРАКТ –  
ПОГЛЕД НА  
ГАСТРОЕНТЕРОЛОГА**

Издателски център на МУ – Плевен  
2020



© Д-р Маргарита Влахова, д.м.

**ОСТРО КЪРВЕНЕ ОТ ГОРНИЯ  
ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЕН ТРАКТ –  
ПОГЛЕД НА ГАСТРОЕНТЕРОЛОГА**  
монография

Първо издание, 2020

Рецензенти:      проф. д-р Симеон Стойнов д.м.н.  
                          доц. д-р Владимир Андонов д.м.

© Издателски център на МУ – Плевен

ISBN: 978-954-756-257-8

Печат: „Е & А“ АД

## I. ВЪВЕДЕНИЕ

Острите кръвоизливи от гастроинтестиналния тракт са животозастрашаващо състояние и затова изключително актуална тема за гастроентеролози и хирурги. С честота 48-160/100 000 годишно те са нерядка причина за хоспитализация. Въпреки усъхите на съвременната фармакология, реанимационна медицина и високата квалификация на гастроентерологи-ендоскописти и хирурги, смъртността е висока – 6-10%, при рецидив на кръвоизлив 20-37%, при тежка съпътстваща патология – 40-50%.

Третирането на пациентите с остръ кръвоизлив от горния ГИТ е стъпаловидно. Първата стъпка е клинична оценка на обстановката тежест, която се осъществява едновременно с ресусцитацията. Тя е трудна и в много случаи ориентировъчна, но е първона-чална фокусна точка, необходим и полезен индикатор, даващ възможност за определяне на риска, минимизиране на грижите за пациента, вземане на правилно решение за терапевтично поведение.

Ендоскопията е основният диагностичен, терапевтичен и прогностичен метод. Тя локализира източника, оценява тежестта и активността на кръвоизлива. Извършва се в условията на активно наблюдение и реанимация на болния. В научната литература честотата на различните източници на кръвоизлив от горния ГИТ варира в широки граници: пептична язва от 28 до 59% (ДЯ 17-37%, СЯ 11-24%), ерозии 1-47%, варици на хранопровод и/или стомах - 3-15%, Mallory-Weiss syndrome 4-7%, злокачествени заболявания на горния ГИТ - 2-4%, друг източник - 2-7%, неидентифициран източник - 7-25%.

Ендоскопската хемостаза е продължение на диагностичната манипулация. Тя намалява броя на хемотрансфузиите, необходимостта от спешна операция, болничния престой и смъртността. За ефективността на терапевтичната интервенция от изключително значение са времето на провеждането ѝ и използваните методи. Изборът се определя от източника и интензитета на

кървенето, традициите на лечебното заведение, опита и предположения на ендоскописта.

Капсулната ендоскопия е модерен неинвазивен метод за безболезнено и прецизно изследване на стомашно-чревния тракт, насочен главно към изучаване на тънките черва. Тази уникална процедура е стандарт за откриване източници на неизяснено кървене.

Острото кървене от ГИТ представлява мултидисциплинарна, спешна, клинична ситуация, изискваща бързо, адекватно и комплексно поведение и интегриране на фармакологични, ендоскопски, радиологични и хирургични усилия. Настоящата монография анализира литературните данни и обсъжда някои много важни за клиничната практика аспекти на диагностичното и терапевтичното поведение. Разглежда епидемиологичните, клиничните и ендоскопските характеристики на острая кръвоизлив от горния ГИТ с акцент върху лечението и прогнозата. Целта е да се помогне на читателя в неговата практическа дейност. Поставените въпроси са с интердисциплинарен характер и биха представлявали интерес за широк кръг медицински специалисти.

Книгата е „отворена“ към развитие. Тя ще се допълва и осъвременява във времето с прогреса на медицинската наука и появата на все по-иновативни технологии, разкриващи нови хоризонти за действие.

## РОЛЯТА НА ОБЩОПРАКТИКУВАЩИЯ ЛЕКАР В ДИАГНОСТИЧНО-ТЕРАПЕВТИЧНИЯ АЛГОРИТЪМ НА ОСТРИЯ КРЪВОИЗЛИВ ОТ ГОРНИЯ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЕН ТРАКТ

М. Влахова

Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ – Плевен

## THE ROLE OF THE GENERAL PRACTITIONER IN DIAGNOSTIC AND TREATMENT ALGORITHM OF ACUTE UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING

M. Vlahova

Department of Gastroenterology, University Hospital „Georgi Stranski“ – Pleven

**Резюме.** Острият кръвоизлив от горния гастроинтестинален тракт е драматично животоза-страшаващо състояние, свързано със значителни медицински разходи и висока смъртност. То изисква бързо, адекватно и комплексно поведение и интегриране усилията на различни медицински специалисти. Общопрактикуващият лекар е първата ключова фигура за разпознаване и овла-дяване на проблема. Непосредствена негова цел е да направи най-рано възможното и най-доброто за благоприятния изход от ситуацията. Целта на представения обзор е да се анализират лите-ратурните данни и да се обсъдят актуални за клиничната практика аспекти в диагностичния и терапевтичния подход. Той е фокусиран върху мястото и ролята на общопрактикуващия лекар в алгоритъма на поведение и менажиране на пациентите. Разгледани са клиничните критерии за тяхната бърза и ранна стратификация. Посочени са водещите предиктори за неблагоприятен изход – напредната възраст и тежки придрожаващи заболявания. Дискутират се възможностите за предотвратяване на кървенето чрез прилагане на ефективни превентивни стратегии.

**Ключови думи:** диагностично-терапевтичен алгоритъм, общопрактикуващ лекар, остър кръво-излив от горния гастроинтестинален тракт, превенция, стратификация

**Abstract.** The acute upper gastrointestinal bleeding is a dramatic, life-threatening condition with significant expenditure and high death rate which demands fast, adequate, and complex behavior and cooperation between medical specialists. The general practitioners are the first key figures to identify and manage the problem. Their immediate aim is to do the best possible for the favorable outcome of the situation at the earliest. The purpose of this overview is to analyze the medical sources and discuss current for the clinical practice aspects in diagnostics and treatment approach. It is focused on the general practitioners place and role in the algorithm of behavior and managing the patients. The clinical criteria for their rapid and early stratification have been examined. Leading predictors of unfavorable outcome like advanced age and severe accompanying diseases have been pointed out. The opportunities to prevent bleeding by applying effective preventive strategies have been discussed.

**Key words:** diagnostic and treatment algorithm, general practitioner, acute upper gastrointestinal bleeding, prevention, stratification

## ПРИЧИНИ ЗА ЕКСТРАХЕПАТАЛНА ХОЛЕСТАЗА

*Г. Сарафилоски, М. Влахова*

Клиника по гастроентерология, Медицински университет – Плевен

## CAUSES OF EXTRAHEPATIC CHOLESTASIS

*G. Sarafiloski, M. Vlahova*

Department of Gastroenterology, Medical University – Pleven

**Резюме.** Холестазата е патологично състояние, при което се наблюдава намалено отделяне на жълчен сок в тънките черва в резултат от наруšаване на неговото производство или екскреция. Натрупването на билирубин в кръвта и последващото отлагане в кожата причинява жълтеница. Иктерът се дължи на високи нива на неконюгиран или конюгиран билирубин в кръвта и клинично се изявява при стойности на билирубина над 2 mg/dl. Екстрахепатална холестаза представлява невъзможност за секретиране на жълчен сок между черния дроб и дуоденума поради препятствие, стриктури или стенози във всяка част от чернодробните жълчни канали до папила Фатери, или вторично в резултат на външна компресия. Нарича се механична или обтурационна жълтеница.

**Ключови думи:** екстрахепатална холестаза, жълтеница, причини, бенигнени, малигнени, холедохолитиаза, холангиокракцином

**Адрес за кореспонденция:** Д-р Горан Сарафилоски, Клиника по гастроентерология, Медицински университет – Плевен, e-mail: dr\_gorann@yahoo.com

**Abstract.** Cholestasis is a pathological condition, in which a reduced secretion of bile in the small intestine, as a result of impaired production or excretion, is seen. The accumulation of bilirubin in the blood and subsequent deposition in the skin causes jaundice. Jaundice is due to high levels of unconjugated or conjugated bilirubin in the blood and is clinically manifested at bilirubin values above 2 mg/dl. Extrahepatic cholestasis is blockage of the flow of bile between the liver and the duodenum due to obstruction, strictures, or stenoses in any part of the hepatic bile ducts to the papilla of Vater, or secondarily as a result of external compression. It is called mechanical or obstructive jaundice.

**Key words:** extrahepatic cholestasis, jaundice, causes, benign, malignant, choledocholithiasis, cholangiocarcinoma

**Address for correspondence:** Goran Sarafiloski MD, Clinic of Gastroenterology, Medical University – Pleven,  
e-mail: dr\_gorann@yahoo.com

### ВЪВЕДЕНИЕ

Целта на настоящия обзор е да се анализират литературните данни за причините за екстрахепатална холестаза. Първоначалната оценка на иктеричните пациенти се осъществява от ОПЛ. Той извършва клиничен преглед, прави начална преченка на състоянието на пациента и осигурява консултации с други специалисти.

Холестазата е патологично състояние, при което се наблюдава намалено отделяне на жълчен сок в тънките черва в резултат от нарушаване на неговото производство или екскреция. Натрупването на билирубин в кръвта и последващото отлагане в кожата причинява жълтеница. Жълтеницата (термин, образуван от френската дума "jaune" – жълт),

или иктер, е жълтенниково оцветяване на кожата, склерите и лигавицата от отлагането на билирубин (жълто-оранжев пигмент) в тези тъкани. Иктерът се дължи на високи нива на неконюгиран или конюгиран билирубин в кръвта и клинично се изявява при стойности на билирубина над 2 mg/dl [1, 2, 3]. Продължителната холестаза провокира развитие на обратими и необратими структурни нарушения на черния дроб. Необратимите нарушения са развитие на билиарни инфаркти, зони на склероза и образуване на микроабсцеси [4].

### КЛАСИФИКАЦИЯ НА ХОЛЕСТАЗАТА

Според етиологичната причина холестазата е прехепатална, интрахепатална и екстрахепатална,

## АБДОМИНАЛНАТА ЕХОГРАФИЯ В ПОМОЩ НА ОБЩОПРАКТИКУВАЩИЯ ЛЕКАР ЗА ДИАГНОСТИКА НА ОСТЪР КОРЕМ

М. Влахова, Г. Сарафилоски

Клиника по гастроентерология, Медицински университет – Плевен

## ABDOMINAL ULTRASOUND IN ASSISTANCE OF THE GENERAL PRACTITIONER FOR DIAGNOSIS OF ACUTE ABDOMEN

M. Vlahova, G. Sarafiloski

Department of Gastroenterology, Medical University – Pleven

**Резюме.** Общопрактикуващият лекар е основна фигура в здравната система, която го задължава да изгради и да поддържа високи нива на знания и всестранни интердисциплинарни умения и компетенции. За него специността е ежедневие. Острият хирургичен корем е застрашаващо живота състояние, включващо широк спектър от остри заболявания и травми на коремните органи, които възникват остро, развиват се бързо и поставят за спешно разрешаване сложни диагностични и терапевтични проблеми. Диагностичният процес включва лабораторни и образни инструментални изследвания. Ехографията е дебютен метод на избор. Тя е безопасна за пациентта и носи висока диагностична информация за лекаря, която я превръща в незаменимо изследване и основна необходимост за всяка практика. Ултразвуковата находка само обогатява, но не е решаваща в диагностичния процес. Тя аргументира необходимостта за насочване на болния към специализирана клиника за по-нататъшно обсъждане от мулдисциплинарен екип и преценка за възможно най-подходящото лечение.

**Ключови думи:** общопрактикуващ лекар, диагноза, остър хирургичен корем, абдоминална ехография

**Abstract.** The general practitioner is a key figure in healthcare system which obligates him to build and maintain high levels of knowledge and comprehensive interdisciplinary skills and competencies. He is in a constant state of emergency. The acute abdomen is a life-threatening condition, which includes wide spectrum of acute diseases and injuries of abdominal organs, which occur suddenly, evolve rapidly and set up complicated diagnostic and therapeutic problems to be resolved. The diagnostic process includes laboratory and imaging instrumental examinations. Abdominal ultrasonography is the first method of choice. Being safe for the patient and carrying high diagnostic information for the doctor, it becomes an irreplaceable examination and a basic necessity for every medical practice. The ultrasound findings complete the diagnostic process but they are not conclusive. They justify the need to refer the patient to a specialized clinic for further discussion by a multidisciplinary team and assessment of the most appropriate treatment possible.

**Key words:** general practitioner, diagnosis, acute abdomen, abdominal ultrasonography

Общопрактикуващият лекар (ОПЛ) е основна фигура в здравната система. За да бъде добре подгответен на първото стъпало на здравеопазването и адекватно да изпълнява своите функции и ангажименти, той е задължен да изгради и под-

държа високи нива на знания и всестранни интердисциплинарни умения и компетенции. Професионалната компетентност има динамичен характер и се променя съобразно иновациите в различните области на медицината.

## Диагностична стойност на компютърната томография, ултразвуковата диагностика и реакцията пасивна хемаглутинация при чернодробна ехинококоза

**А. Илиева<sup>1</sup>, И. Ангелов<sup>2</sup>, Н. Тоцев<sup>3</sup>, М. Влахова<sup>4</sup>, Д. Помакова<sup>2</sup>, Ж. Божнакова<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Катедра по хирургически болести, <sup>2</sup>Катедра по инфекциозни болести, епидемиология и паразитология, <sup>3</sup>Катедра по рентгенология и радиология, <sup>4</sup>Гастродиагностично отделение, ВМИ, <sup>5</sup>Паразитологичен отдел, ХЕИ – Плевен

### Diagnostic relevance of computed tomography, ultrasonography and indirect hemagglutination test in hydatid disease

**A. Ilieva<sup>1</sup>, I. Angelov<sup>2</sup>, N. Totzev<sup>3</sup>, M. Vlahova<sup>4</sup>, D. Pomakova<sup>2</sup>, J. Boshnakova<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Department of Surgery, <sup>2</sup>Department of Infectious Diseases, Epidemiology and Parasitology, <sup>3</sup>Department of Radiology,

<sup>4</sup>Gastrodiagnostic Center, Medical University and <sup>5</sup>Regional Department of Hygiene and Epidemiology – Pleven

**Резюме.** Представят се 71 болни с чернодробна ехинококоза, оперирани в Първа хирургична клиника на ВМИ – Плевен, за периода 1993 – юни 1998 г., на възраст от 16 до 75 години. Предоперативната диагноза е поставена с помощта на ултразвуковото изследване, КТ и РПХА. При 30 от представените болни паралелно са приложени три метода, при 23 – два и при 18 – само един апаратен метод. При 20 болни отстранените кисти са изследвани за виталност и fertилност.

Потърсено е съвпадение между предоперативната диагноза и интраоперативната находка. Данните са сравнени по отношение брой, размери и локализация на кистите. Най-добра корелация е установена при едновременното използване на ултразвуково и КТ изследване. РПХА подпомага диагнозата.

**Ключови думи:** ЧЕРНОДРОБНА ЕХИНОКОКОЗА, УЛТРАСОНОГРАФИЯ, РПХА

**Summary.** Seventy-one patients, 16 to 75 years of age, operated for hydatid disease in the surgical department of the Higher Medical Institute – Pleven over the period January 1993 through June 1998, are presented. Preoperative diagnosis is made using ultrasonography, computed tomography and indirect hemagglutination (IHA) tests. In 30 cases of the series reviewed all three methods are applied, in 23 – two, and in 18 – only one. Vitality and fertility of the cysts removed are evaluated in twenty patients.

A correlation is sought between preoperative diagnosis and intraoperative finding. The obtained data undergo comparative assessment in terms of number, size and location of the cysts. Optimal correlation is documented upon simultaneous ultrasonographic and CT study. IHA plays a contributory role in diagnosing.

**Key words:** LIVER ECHINOCOCCOSIS. HYDATID DISEASE. COMPUTED TOMOGRAPHY. ULTRASONOGRAPHY. IHA.

Сред хелминтозонозите в България ехинококозата е с най-голямо медико-социално значение [4]. През последните години се установява значителен подем в разпространението на заболяването, като от 2,14 % през 1985 г. екстензитетът на инвазия за страната достигна до 8,47 % през 1996 година [2, 5].

Ранното първично откривање на ехинококозата оптимизира прогнозата на пациентата, като намалява техническите трудности при оперативното лечение, риска от усложнения и рецидив на заболяването [1, 3, 6, 10].

В практиката се използват редица апаратни и имунохологични методи за ранна диагноза на първичната и рецидивираща ехинококоза като ултразвукова диаг-

ностика (УЗД), компютърна томография (КТ), рентгенография, сцинтиграфия, реакция пасивна хемаглутинация (РПХА) и др. [7, 8, 9, 11, 12].

Цел на настоящото проучване е да сравним чувствителността на методите УЗД, КТ и РПХА при лица с оперативно доказана ехинококоза и да обсъдим причините за някои диагностични трудности.

#### Материал и методи

Проучвани са диагностичните находки при 71 болни, оперирани в Катедрата на хирургически болести на ВМИ – Плевен, за периода 1993 – юни 1998. Разглед-

**ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФИКАСНОСТ И РАЗХОДНА ЕФЕКТИВНОСТ  
НА IBRUTINIB/RITUXIMAB, IBRUTINIB/OBINUTUZUMAB И VENETOCLAX/OBINUTUZUMAB  
ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНА ЛИМФОЦИТНА ЛЕВКЕМИЯ –  
МРЕЖОВ МЕТААНАЛИЗ**

Т. Веков, Н. Чилингирова, Н. Велева, М. Влахова

Медицински университет – Плевен

**THERAPEUTIC EFFICIENCY AND COST EFFECTIVENES OF IBRUTINIB/RITUXIMAB,  
IBRUTINIB/OBINUTUZUMAB AND VENETOCLAX/OBINUTUZUMAB  
FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCITIC LEUCAEMIA**

T. Vekov, N. Chilingirova, N. Veleva, M. Vlahova

Medical University – Pleven

**Резюме:**

Целта на изследването е да се извърши моделиране на локални данни за разходи и здравни ползи на алтернативните комбинирани терапии за лечение на пациенти с CLL и реализиране на косвено сравнение, базирано на мрежов метаанализ. В модела са включени всички възможни здравни състояния, отразяващи хода на заболяването, и са предвидени всички вероятности за преход от едно в друго здравно състояние. Входящите данни в модела са първичните и вторичните крайни точки в рандомизираните многоцентрови изпитвания, идентифицирани и измерени като преживяемост без прогресиране на заболяването, общая преживяемост, общ терапевтичен отговор, нежелани странични реакции, продължителност на обективния отговор. Времевият хоризонт на модела е до живот. Разходите и ползите са дисконтирали с 3,5% годишно. Избраната перспектива е гледната точка на третата страна платец. Моделирането е извършено с помощта на софтуерен продукт Tree Age Pro Healthcare. Получените резултати показват, че ibrutinib/rituximab доминира venetoclax/obinutuzumab с подобрена терапевтична ефикасност и по-нисък разход за годишна лекарствена терапия. Тя е и разходно ефективна терапия в сравнение с ibrutinib/obinutuzumab поради подобна терапевтична ефикасност и по-ниска цена за терапия. Ibrutinib/rituximab не е разходно ефективна терапия в сравнение с fludarabine/cyclophosphamide/rituximab въпреки демонстрираното терапевтично превъзходство, защото стойността на инкременталното съотношение неколократно надвишава прага за ефективност на разходите, представляващ трикратно увеличеният брутен вътрешен продукт на човек от населението за предходна година.

**Ключови думи:**

хронична лимфоцитна левкемия/терапия, venetoclax, obinutuzumab, rituximab, разходна ефективност, мрежов метаанализ

**Адрес за кореспонденция:**

Проф. Тони Веков, дмн, e-mail: t.vekov.mu.pleven@abv.bg

**Abstract:**

The aim of the study is to model local data on the costs and health benefits of alternative combination therapies for the treatment of patients with CLL and to make an indirect comparison based on a network meta-analysis. The model includes all possible health conditions, reflecting the course of the disease and provides all the probabilities of transition from one health condition to another. Input data in the model are primary and secondary endpoints in randomized multicenter trials identified and measured as progression-free survival, overall survival, overall therapeutic response, adverse reactions, and duration of objective response. The time horizon of the model is for life. Costs and benefits are discounted by 3.5% per annum. The chosen perspective is the point of view of the third party payer. The modeling was performed using the Tree Age Pro Healthcare software product. The results show that ibrutinib/rituximab dominates venetoclax/obinutuzumab with improved therapeutic efficacy and lower cost of annual drug therapy. It is also a

<b>Key words:</b> <b>Address for correspondence:</b>	<p>cost-effective therapy compared to ibrutinib/obinutuzumab due to its similar therapeutic efficacy and lower cost of therapy. Ibrutinib/rituximab is not a cost-effective therapy compared to fludarabine/cyclophosphamide/rituximab despite demonstrated therapeutic superiority because the incremental value is several times higher than the cost-effectiveness threshold, which is defined as a threefold increase in gross domestic product per capita.</p> <p>chronic lymphocytic leukemia/therapy, venetoclax, obinutuzumab, rituximab, cost-effectiveness, network meta-analysis</p> <p>Prof. Tony Vekov, DSc, e-mail: t.vekov.mu.pleven@abv.bg</p>
---	--

## ВЪВЕДЕНИЕ

Хроничната лимфоцитна левкемия (chronic lymphocytic leukemia, CLL) е онкологично заболяване, засягащо костния мозък. В началото на заболяването не се проявяват клинични симптоми. С напредването му може да възникне болезнено подуване на лимфните възли, чувство на умора, повишена температура, загуба на телесно тегло без ясна причина [1].

CLL води до натрупване на В-клетъчни лимфоцити в костния мозък, лимфните възли и кръвта. Заболяването се причинява от множество генетични мутации и епигенетични промени. Някои от тези мутации могат да бъдат унаследени. Около 9% от пациентите с CLL имат родител, който е страдал от същото заболяване [3].

Усложненията, предизвикани от развитието на заболяването, могат да включват хипогамаглобулинемия, хемолитична анемия и костномозъчна недостатъчност. CLL също може да се трансформира в синдром на Richter, бързоразвиващ се дифузен В-клетъчен лимфом, пролимфоцитна левкемия, лимфом на Hodgkin или остра лимфоцитна левкемия [4].

В световен мащаб болестността от CLL възлиза на приблизително 1 млн. пациенти през 2018 г., като за същия период смъртните случаи надхвърлят 70 хил. Заболяването се среща най-често при хора над 50-годишна възраст. Мъжете боледуват почти два пъти по-често от жените. Петгодишната релативна преживяемост след поставяне на диагнозата е приблизително 83% в САЩ [5].

Съгласно данните на Българския национален раков регистър заболяемостта от CLL към 2015 г. [6] е 4/100 000 население (280 новодиагностиирани пациенти годишно). Регистрираната смъртност през същата година е 2,1/100 000 население (150 смъртни случая), като тя е два пъти по-висока при мъжете в сравнение с жени, съответно 2,8/100 000 мъже и 1,4/100 000 жени. Регистрираната релативна петгодишна преживяемост в България е 46,0%, като този показател е с 22,6% по-нисък в сравнение със средната стойност за страните в ЕС и с 37,0% по-нисък от САЩ.

Наличните статистически данни обосновават социалната значимост на заболяването и непрекъснато увеличаващите се публични разходи за лечението му.

Съвременната терапия на CLL включва комбинации от ibrutinib/rituximab (IR), ibrutinib/obinutuzumab (IO) и venetoclax/obinutuzumab (VO).

Ibrutinib (I) е мощен нискомолекулен инхибитор на тирозинкиназата на Bruton (Bruton's tyrosine kinase, BTK), чрез образуване на ковалентна връзка с цистeinов остатък (Cys-481), намиращ се в активния участък на BTK, което води до продължително инхибиране на ензимната активност [7].

BTK е член на семейството на Тес-киназите и е важна сигнална молекула на пътищата на антиген-разпознаващия В-клетъчен рецептор (B-cell antigen receptor, BCR) и цитокиновите рецептори. Сигналният път на BCR участва в патогенезата на няколко В-клетъчни неоплазми, включително CLL. Ibrutinib ефективно инхибира злокачествената В-клетъчна пролиферация, клетъчната миграция и адхезия.

Rituximab (R) е химерно мише/човешко моноклонално антитяло, представляващо гликозилиран имуноглобулин с човешки IgG1 константни участъци и миши последователности в леките и тежките вериги на вариабилните участъци. Rituximab се свързва специфично с трансмембрлен антиген, CD20 негликозилиран фосфопротеин, локализиран върху пре-B и зрели В-лимфоцити. CD20 се открива едновременно върху нормални и злокачествени В-клетки, но не и върху хемопоетични стволови клетки, нормални плазмоцити и други нормални тъкани [8]. CD20 не циркулира в плазмата като свободен антиген и поради това не се конкурира за свързване с антитяло. Домейнът Fab на Rituximab се свързва с CD20 антигена на В-лимфоцитите, а Fc домейнът може да включи ефекторната функция на имунната система, като медирира В-клетъчното лизиране. Вероятните механизми на ефектор-медираното клетъчно лизиране включват комплемент-зависима цитотоксичност (complement-dependent cytotoxicity, CDC), дължаща се на C1q свързване, и антитя-

**ИНТЕРЛЕВКИНОВИ ИНХИБИТОРИ  
ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА АКТИВЕН ПСОРИАТИЧЕН АРТРИТ – ИКОНОМИЧЕСКИ АНАЛИЗ**

Т. Веков, М. Драганова, С. Цанков, М. Влахова

Медицински университет – Плевен

**INTERLEUKIN INHIBITORS  
FOR THE TREATMENT OF ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS: ECONOMIC ANALYSIS**

T. Vekov, M. Draganova, S. Tsankov, M. Vlahova

Medical University – Pleven

**Резюме:**

Целта на изследването е да се извърши моделиране на локални данни за разходи и здравни ползи на алтернативните интерлевкинови инхибитори за лечение на пациенти с псoriатичен артрит (PsA) и да се реализира косвено сравнение, базирано на мрежов метаанализ. Подходът е научно обоснован и приложим, защото липсват данни за преки сравнения на терапевтичната ефикасност и безопасност в рамките на рандомизирани клинични изпитвания от типа head-to-head. *Материал и методи.* Входящите данни в модела са измерените и оценени клинични крайни точки в рандомизираните многоцентрови клинични изпитвания DISCOVER-1, PSUMMIT-2, FUTURE-3 и SPIRIT-P1. Косвеното сравнение е възможно поради наличието на обща терапевтична алтернатива в контролните групи на изпитванията. Извършено е моделиране на данни за бъдещи здравни ползи и разходи след края на клиничните изпитвания чрез модел на Марков с 18 възможни здравни състояния. В модела са включени всички възможни здравни състояния, отразяващи хода на заболяването, и са предвидени всички вероятности за преход от едно здравно състояние в друго. Входящите данни в модела са първичните и вторичните крайни точки в рандомизираните многоцентрови изпитвания, идентифицирани и измерени като относителен дял на участниците, постигнали терапевтичен отговор ACR 20 (American College of Rheumatology) на седмица 24, терапевтичен отговор ACR 50, оценка чрез въпросник HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire – Disability Index), терапевтичен отговор ACR 20 на седмица 16. Времевият хоризонт на модела е до живот. Разходите и ползите са дисконтирани с 3.5% годишно. Избраната перспектива е гледната точка на платеца. Моделирането е извършено с помощта на софтуерен продукт TreeAgePro Healthcare. Налага се изводът, че в групата на интерлевкиновите инхибитори за лечение на активен псoriатичен артрит gusekumab доминира secukinumab и ixekizumab с подобрена терапевтична ефикасност и по-нисък разход за годишна лекарствена терапия. Gusekumab е разходно ефективна терапия в сравнение с ustekinumab, защото стойността на ICER 7160 лв./QALY е значително по-ниска от допустимия праг за ефективност на разходите ( $ICER \leq 50\,000$  лв./QALY). Ixekizumab не е разходно ефективна терапия в сравнение с ustekinumab и secukinumab основно поради високата си цена, която е непропорционална на малкото терапевтично превъзходство.

**Ключови думи:**

активен псoriатичен артрит/терапия; интерлевкинови инхибитори/gusekumab, secukinumab, ustekinumab, ixekizumab; анализ разход/ефективност

**Адрес за кореспонденция:**

Проф. Тони Веков, дмн, e-mail: t.vekov.mu.pleven@abv.bg

**Abstract:**

The aim of the study was to model local cost-benefit data of alternative interleukin inhibitors for the treatment of patients with psoriatic arthritis (PsA) and to make an indirect comparison based on a network meta-analysis. The approach is scientifically sound and applicable because there are no data on direct comparisons of therapeutic efficacy and safety in head-to-head randomized clinical

trials. *Material and methods.* The input data to the model are the measured and evaluated clinical endpoints in the randomized multicenter clinical trials DIS-COVER-1, PSUMMIT-2, FUTURE-3, and SPIRIT-P1. Indirect comparison is possible due to the presence of a common therapeutic alternative in the control groups of the trials. Modelling of data for future health benefits and costs after the end of clinical trials was performed using a Markov model with 18 possible health states. The model includes all possible health states, reflecting the course of the disease and provides all the probabilities of transition from one health state to another. Input data in the model are the primary and secondary endpoints in the randomized multicenter trials identified and measured as the proportion of participants who achieved a therapeutic response American College of Rheumatology 20% (ACR 20) at week 24, a therapeutic response ACR 50, assessment through the Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI), therapeutic response ACR 20 at week 16. The time horizon of the model is lifetime. Costs and benefits are discounted at 3.5% per annum. The chosen perspective is the payer's point of view. The modelling was performed using the TreeAgePro Healthcare software product. The *conclusions* are that in the group of interleukin inhibitors for the treatment of active psoriatic arthritis guselkumab is dominated by secukinumab and ixekizumab with improved therapeutic efficacy and lower cost of annual drug therapy. Guselkumab is a cost-effective therapy compared to ustekinumab because the ICER value of BGN 7,160/QALY is significantly lower than the allowable cost-effectiveness threshold (ICER ≤ BGN 50,000/QALY). Ixekizumab is not a cost-effective therapy compared to ustekinumab and secukinumab mainly due to its high cost, which is disproportionate to the small therapeutic superiority.

**Key words:**

active psoriatic arthritis/therapy; interleukin inhibitors/guselkumab, secukinumab, ustekinumab, ixekizumab; cost-effectiveness analysis

**Address for correspondence:**

Prof. Tony Vekov, DSc, e-mail: t.vekov.mu.pleven@abv.bg

## ВЪВЕДЕНИЕ

Псориатичният артрит (psoriatic arthritis, PsA) е хроничен възпалителен артрит, който е придружен с псориазис. Това е автоимунно възпалително заболяване, засягащо кожата и ставите. Приблизително 30% от пациентите с псориазис развиват впоследствие PsA [1].

В зависимост от развитието на заболяването и засегнатите стави PsA може да бъде класифициран в няколко вида: 1) симетричен PsA (засяга аналогични стави от двете страни на тялото и може да причини функционални загуби при 50% от пациентите); 2) дистален интерфалангейлен псориатичен артрит (засяга малките стави на пръстите на краката и ръцете); 3) спондилит (засяга гръбначния стълб и значително затруднява движението на пациентите); 4) асиметричен псориатичен артрит (обикновено засяга от една до три стави в тялото); 5) муталиращ артрит (тежка и деформираща форма на заболяването, която засяга предимно малките стави на пръстите) [2].

Приблизително 40-50% от пациентите с PsA имат генотип HLA-B27. Състоянието е по-рядко при хора от азиатски или африкански произход в сравнение с бялата раса и засяга еднакво мъжете и жените [3].

Възникването на PsA не зависи от тежестта и развитието на плакатния псориазис. PsA обикновено се появява около 10 години след първите признания на псориазис. За по-голямата част от пациентите началото на заболяването е между 30 и 50 години [1].

Наличните статистически данни обосновават социалната значимост на заболяването и непрекъснато увеличаващите се публични разходи за лечението му.

Съвременното лечение на активния PsA се основава на приложението на интерлевкинови инхибитори – gusekumdb (GUS), ustekinumab (UST), secukinumab (SEC), ixekizumab (IXE).

GUS е човешко IgG1 моноклонално антитяло, което се свързва селективно с интерлевкин-23 (IL-23), повлияващ диференциацията, разпространението и преживяемостта на различни подгрупи Т-клетки и на естествените имунни клетки, които представляват източници на ефекторни цитокини, включително IL-17A, IL-17F, IL-22, участващи в патогенезата на възпалителните заболявания [4]. Следователно GUS оказва клинични ефекти при лечението на PsA посредством блокиране пътя на цитокин IL-23.



Гл. редактор:

Проф. Мл. Григоров

Зам. гл. редактор:

Проф. М. Балева

Научен секретар:

Проф. д-р Е. Паскалев

Организационен секретар:

И. Митева

Адрес за кореспонденция:

МУ – София, ЦМБ – ЦИМ

1431 “Св. Г. Софийски” 1

e-mail: i\_miteva@cml.mu-sofia.bg

тел: 02 952-23-93

## СЛУЖЕБНА БЕЛЕЖКА

НАСТОЯЩАТА СЕ ИЗДАВА В УВЕРЕНИЕ НА ТОВА, ЧЕ ОБЗОРЪТ  
ВИДЕОКАПСУЛНА ЕНДОСКОПИЯ с автори *M. Влахова, M. Робертова-Маринова, Г. Сарафилоски, Т. Веков* е приет за печат в сп.  
«МЕДИЦИНСКИ ПРЕГЛЕД» № 2 / 2022 г.

Org. секретар:

(И. Митева)

София, 2.11.2021 г.

## Risk Assessment of Colorectal Carcinomas in Co-Infected Hepatitis B Patients

E Giray Guven\*, Mimi Robertova, Velichka Plamenova Simeonova, Enes Ahmet Guven, Goran Sarafiloski and Margarita Vlahova

Dr. Georgi Stranski University Hospital-Gastroenterology/Pleven Medical University, Bulgaria

\*Corresponding Author: E Giray Guven, Dr. Georgi Stranski University Hospital-Gastroenterology/Pleven Medical University, Bulgaria.

Received: October 17, 2021

### Abstract

**Introduction:** Colorectal cancers are the third most common cancer with 1.93 million cases and second cause by cancer-related mortality worldwide in 2020 (WHO). The incidence rate follows a slow and steady increasing trend in Eastern Europe in line with the World. Aside from genetic susceptibility, lifestyle, environmental factors and chronic infections and Other lower GI disorders 596 UEG Journal | Abstract Book inflammations are the well-known causes of colorectal cancers. Hepatitis B is the third most common infectious agent that is attributable to cancer risk worldwide by 16.3% [1]. HBS Ag seropositivity is well-linked with hepatocellular carcinomas but the link between HBV and other cancers are not well established.

**Aims and Methods:** Our aim is to examine the interconnections between HBV infections and colorectal cancers and to assess the degree of the associated risk between them. A selective search strategy was performed to search for relevant original articles using databases in OVID and 7 were selected. The studies selected for analysis varies within etiologies and outcomes and due to dichotomous nature of the events, we used pooled Odds ratio (ORs) in line with confidence intervals using Mantel-Haenszel method. A random-effects model applied for pooled rates to rule out the high heterogeneity according to DerSimon's study. I<sup>2</sup> was calculated to measure the degree of heterogeneity. A bias assessment was made and L'abbe plot was used to assess the strength of the results [3].

**Results:** Pooled analysis after application of random effects, clearly demonstrated a significant association between colorectal cancers and viral hepatitis of all kinds (OR = 1,29; 95% CI: 1,13 - 1,47, I<sup>2</sup> = 74,3% and p = 0,0001) Also calculated, Pearson's contingency coefficient confirms (0,53) the correlation between HBV co-infection and colorectal carcinoma. If the coefficient lays between 0,5 to 1,0, it is said to be a high degree of correlation with strong probability [2]. 74,3% of I<sup>2</sup> may represent substantial heterogeneity in the pooled analysis, thus a publication bias analysis performed and plotted. Results did not demonstrate a great degree of asymmetry that should lead to high bias and Egger's Bias indicator was consistent with the low bias power of the study [3]. Egger bias = 0,84 (95%CI = 2,7 to 4,4) P = 0,54 Study 1: OR 1,27 95%CI, 1,2 - 1,33 Study 2: OR 1,16 95%CI, 0,71 - 1,89 Study 3: OR 1,60 95%CI, 0,88 - 2,91 Study 4: OR 1,1 95%CI, 1,01 - 1,19 Study 5: OR 1,93 95%CI, 1,46 - 2,55 Study 6: OR 1,96 95%CI, 1,03 - 1,54.

**Conclusion:** 97,544 co-infected HBV patients out of 910,592 patients were studied. Relative risk analysis and statistics suggested that there may be a strong correlation between HBV and colorectal neoplasia. The risk of developing colorectal neoplasia for HBV patients was 1.7 times higher (RR = 1.70) in comparison with the control groups [4]. There are numerous studies evaluating the association between hepatocellular carcinomas and Hepatitis infections and it is said to increase the risk by 3-fold [7]. However, the number of studies conducted on HBV and colorectal cancers are very limited while Hepatitis is the third most infectious agent that poses an attributable risk to all types of cancers [8]. There are numerous rural areas in Eastern Europe where Hepatitis B infections can be found as high as 6 - 8% [9]. It would be useful to analyze the association with further studies and be able to provide stronger evidence in order to improve the screening rate and standards of colorectal cancers among patients with Hepatitis B infections. Regular fecal immunochemical test (FIT) and colonoscopy may be considered by physicians in co-infected patients. Larger scale studies should be conducted.

**Keywords:** Colorectal Cancers; Fecal Immunochemical Test (FIT); Colonoscopy; Hepatitis B Patients

**Citation:** E Giray Guven., et al. "Risk Assessment of Colorectal Carcinomas in Co-Infected Hepatitis B Patients". EC Gastroenterology and Digestive System 9.1 (2022).

# Синбиотикът ПроКомбо и неговото приложение в клиничната практика

Д-р М. Влахова, Д-р Г. Сарафилоски, Доц. д-р И. Лалев

Клиника по Гастроентерология, УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ - Плевен

Синбиотиците са рационална комбинация на пробиотици и пребиотици в един продукт за нормализиране на микробиоценозата на стомашно-чревния тракт (СЧТ). Това са биологично активни хранителни добавки, чиито съставки действат синергично и взаимно се индуцират. Синбиотиците са най-ефективният клас препарати с функция за нормализиране на микрофлората на СЧТ.

Пример за високоефективен синбиотик с умело комбинирана формула е ПроКомбо (ProCombo). Активните съставки са Lactobacillus acidophilus (пробиотик) и късоверижни фруктоолигозахариди (пребиотик). L. acidophilus е един от най-полезните микроорганизми, създаващи условия за развитие на нормална чревна flora. всяка капсула ПроКомбо доставя 15 милиарда живи пробиотични бактерии L. acidophilus, което е точно необходимото дневно количество за възрастен човек. Късоверижните фруктоолигозахариди са несмилаеми въглехидрати, които преминават безпрепятствено през стомаха и

## Специалната технология DuoCap™

ПроКомбо е създаден по иновативна технология DuoCap™ (капсула в капсула), която осигурява двуетапно контролирано освобождаване на съставките. В стомаха се разтваря външната капсула и се освобождават пребиотиците. В червата се разтваря вътрешната капсула и се освобождават пробиотиците, където оказва своето действие. Така множество пробиотични култури се запазват живи и се гарантира тяхното достигане до гостоприемника (чревната лигавица). ПроКомбо е без лакар и подгладители, без глутен, без консерванти.

тънките черви и достигат до дебелото черво, където избирателно подхранват само полезните бактерии L. acidophilus. Приемът на ПроКомбо е веднъж на ден поне 2 часа след хранене с достатъчно количество вода.

## Какво показва опитът?

В нашата клинична практика ние успешно прилагаме ПроКомбо при:

### Диария, индуцирана от прием на антибиотици

ПроКомбо възстановява нормалната чревна flora и намалява продължителността и тежестта на диарията, честотата на дефекациите, подобрява консистенцията на фе-

калиите. Приеман успоредно с антибиотика, ПроКомбо осигурява ефективна превенция срещу антибиотик-ассоциираната диария. Голямото количество живи млечнокисели бактерии L. acidophilus в ПроКомбо поддържат стомашния комфорт по време на лечението и след това, предотвратяват негативните ефекти от антибиотиците върху организма, в частност върху имунитета и стомашно-чревното здраве.

### Възпалителни заболявания на червата (болест на Крон и улцерозен колит)

Патогенезата на възпалителните чревни заболявания не е напълн

- Резистентност към киселинната среда в ГИТ
- Отлично прикрепяне към чревната лигавица
- Инхибиране на патогени
- Устойчив модел на антибиотична резистентност
- Имуномодулиращ ефект
- Пробиотични култури от човешки тип

1 капсула = 15 милиони CFU





МЕДИЦИНСКО СПИСАНИЕ ЗА ЛЕКАРИТЕ В БЪЛГАРИЯ

АРХИВ СТАТИИ СЪВЕТИ ОТ ПРАКТИКАТА И ПУТКИ ЗА  
ОДИЧИЩЕВОЮТ АКЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ ПРАКТИЧЕСКИ НЕСНОВЕН  
**БРОЙ 12 / 2011**

## РЕФЛУКСНАТА БОЛЕСТ – С ТОЛКОВА МНОГО ЛИЦА

[Виж като PDF](#)

Текст - **A** +

*Д-р M. Влахова, доц. д-р И. Лалев*

По дефиниция ГЕРБ е нарушение, което настъпва при рефлукс (връщане) на стомашно съдържимо към хранопровода и което причинява обезпокойителни симптоми (типични и атипични) и/или усложнения. Честотата му е 20-40% от възрастното население на Европа и САЩ, което го прави социално-значимо заболяване. Диагностиката на заболяването включва анамнеза, тест с ИПП, фиброезофагогастроскопия.

Лечението е медикаментозно, ендоскопско и хирургично. Целите са овладяване на клиничните симптоми, епителизиране на езофагеалната лигавица, профилактика на рецидиви и усложнения. Постигането им гарантира трайно подобряване на качеството на живот на засегнатите.

ГЕРБ е заболяване, което се характеризира с появя на клинични симптоми, предизвикани от рефлукс на стомашно съдържимо към хранопровода. Те нарушават физическия, социалния и емоционалния комфорт на засегнатите, влошават значително качеството им на живот.

Терминът „ендоскопски негативна РБ“ се употребява за болни, които покриват дефиницията, но нямат лигавични промени при ендоскопията. Лигавичните нарушения (ерозии, язви, стриктури) са характерни за рефлукс-езофагита.

Съществуват 5 основни механизма за възникване на ГЕРБ:

- Нарушена функция на долния езофагеален сфинктер.
- Нарушена ефективна перисталтика на хранопровода.
- Нарушена резервоарна функция на stomаха.
- Повишена киселинност.
- Повищено интраабдоминално налягане (бременност, асцит, метеоризъм, наднормено тегло).

**М. Влахова,  
Г. Сарафилоски,  
М. Маринова**  
Клиника по гастроентерология, MV – Плевен

# Запек. Проблем за пациента, предизвикателство за гастроентеролога

Хроничният запек е често срещен проблем на храносмилателната система в съвременно общество в зависимост от демографските фактори и критериите за диагноза. Според статистиката, честотата му варира между 15-28% в световен мащаб, а с напредване на възрастта достига 40%. В основата на този повишен рисък стоят лошото хранене, недостатъчният прием на течности, заседналият начин на живот, широкият спектър от заболявания и медикаментите за тяхното повлияване, злоупотребата с лаксативи. Жените страдат 2-3 пъти по-често от мъжете. Запекът значително влошава общото състояние на пациента и качеството на неговия социален и професионален живот, което го превръща в медико-социален проблем, последица от цивилизацията.



Физиологичните норми на дефекация зависят от индивидуалните характеристики: функционална активност, състояние на микрофлората на храносмилатния тракт, естество на храненето. Гастроентеролозите считат за норма:

- изпразване на ректума от три пъти на ден до 1 път за три дни;
- дневен обем на изпражненията от 200 g до 400 g;
- меки изпражнения, проектирани под формата на цилиндр;
- няма нужда от продължително на товаряване (повече от 25% от времето на дефекация) при посещение на тоалетната.

Под термина "запек" се разбира персистиращо или интермитентно нарушение функцията на евакуация на съдържимото в червата. Според критериите на экспертна група от гастроентеролози (Рим IV критерии) той се дефинира като наличие на два или повече от следните симптоми в продължение на поне три месеца при липса на употреба на лаксативи:

- напъни в повече от 25% от опитите за дефекация;
- твърди, сухи и/или фрагментирни изпражнения поне в 25% от опитите за дефекация ( тип 1 и тип 2 изпражнения по скалата на Bristol);
- чувство на непълна евакуация поне в 25% от опитите за дефекация;
- усещане за аноректална обструкция/запушване поне в 25% от опитите за дефекация;
- използване на мануална помощ в поне 25% от опитите за изхождане;
- по-малко от три спонтанни изхождания за седмица.

Запекът може да доведе до усложнения като хемороиди - поради усилия за евакуация на фекалната маса, фисури - поради разпъване на сфинктерите от твърдите изпражнения, ректален пролапс - поради напъването. Клиничните симптоми са дефекация с усилие и/или болка от напъване, неефективни позиции за дефекация, твърди и редки по честота изхождания, чувство на непълна евакуация на изпражненията, коремен диском-

фор, свързан или не с акта на дефекация, използване на мануални манипулации за евакуация на изпражненията. Общите прояви са хронично главоболие, умора, отпадналост, раздразнителност, лошо настроение, нарушение на съня, гадене, еднократни повръщения.

Патофизиологията на запека е многофакторна, включваща:

- намалена активност на холинергичните нервни влакна поради дисрегулация на ентералната и централната нервна система;
- повишена абсорбция на течности в дебелото черво поради забавен пасаж;
- дисфункция на тазовото дъно;
- дисфункция на аналния сфинктер.

Запекът се класифицира като първичен и вторичен в зависимост от основната причина.

Първичният запек е следствие от нервно-мускулна дисфункция на дебелото черво или аноректална сен-

## ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

**ПОВЛИЯВАНЕ И ДИНАМИКА НА ГОРНО-ДИСПЕПТИЧНИТЕ СИМПТОМИ ПРИ ПАЦИЕНТИ  
С /БЕЗ HELICOBACTER PYLORI АСОЦИИРАНА ИНФЕКЦИЯ,  
ЛЕКУВАНИ С LACTOFLORHELICOPROTECT ЗА 60 ДНИ**

Кр. Кацаров<sup>1</sup>, К. Сапунджиев<sup>1</sup>; З. Садъкова<sup>2</sup>, А. Дечева<sup>2</sup>; Т. Мороховец<sup>3</sup>; А. Чавушян<sup>4</sup>,  
А. Петров<sup>4</sup>, П. Великова<sup>4</sup>, К. Петрова<sup>4</sup>; В. Ранков<sup>5</sup>; К. Данов<sup>6</sup>; Б. Томов<sup>7</sup>; Р. Соколова<sup>8</sup>;  
В. Бачев<sup>9</sup>; В. Василев<sup>10</sup>; М. Узунов<sup>11</sup>; ИВ. Сираков<sup>12</sup>; А. Димитрова<sup>13</sup>; М. Влахова<sup>14</sup>;  
Е. Икономова<sup>15</sup>; Н. Маринова<sup>16</sup>; Я. Колева<sup>17</sup>; ЦВ. Данчев<sup>18</sup>

<sup>1</sup>ВМА-София; <sup>2</sup>Аджибадем Сити Клиник Tokuda болница; <sup>3</sup>УБ „Софиямег“; <sup>4</sup>Аджибадем Сити Клиник;

<sup>5</sup>НМТБ „Цар Борис III“; <sup>6</sup>УМБАЛСМ „Пирогов“; <sup>7</sup>УМБАЛ „Света Анна“; <sup>8</sup>УМБАЛ „Еврогоспитал“

Пловдив; <sup>9</sup>УМБАЛ „Св.Иван Рилски“ 2003 Дупница; <sup>10</sup>УМБАЛ „Рахила Ангелова“ Перник;

<sup>11</sup>УМБАЛ-Благоевград; <sup>12</sup>Болница „Тракия“ Стара Загора; <sup>13</sup>ВМА-Варна; <sup>14</sup>УМБАЛ „Георги Странски“

Плевен; <sup>15</sup>УМБАЛ „Света Марина“ Плевен; <sup>16</sup>УМБАЛ Русе; <sup>17</sup>УМБАЛ „Д-р Стефан Черкезов“

Велико Търново; <sup>18</sup>УМБАЛ „Д-р Иван Селимински“ Сливен

Helicobacter pylorit Грам-отрицателен, спираловиден патоген, инфектиращ почти 50% от популацията глобално. Има грастична разлика в честотата на инфекцията между развиващите се и развитите страни. Средната честота при развитите страни в популацията <40-годишна възраст е 20%, докато при развиващите се, честотата се увеличава до 80-90%.

H.pylori е уникална бактерия, която се е приспособила да живее в киселата стомашна среда и по този начин хронично колонизира стомашната лигавица, наруша клемъчната функция и инициира интензивно локално възпаление и системен имунен отговор. Инфекцията с H.pylori може да доведе до увеличена солно кисела секреция, хроничен атрофичен гастрит.

Крайните клинични прояви на H.pylori инфекцията включват стомашна и гуоденална язва, MALT лимфом, аденокарцином, но преобладаващата част от инфицираните остават асимптомни през целия си живот<sup>1</sup>. Тежестта на клиничната манифестиация на тази инфекция се асоциира с бактериалното наместване.

Лечението на H.pylori инфекцията е все още тема на дебат. Четвъртото издание на Maastricht консенсус предоставя диагностичноръководство и терапевтични стратегии за H.pylori инфекцията. (Maastricht IV/Florence Consensus Report)<sup>2</sup>.

Терапевтичните опции за H.pylori – инфекцията, насочени за пълна ерадикация, включват различни комбинации от инхибитор на протонната помпа (ИПП, PPI) в съчетание с гва или три антибиотика (емпирична тройна или бисмут-съдържаща или бисмут-несъдържаща четворна терапия). През последните години

във връзка с опасния ефект на Helicobacter pylori върху стомашно-чревната язва и нейната мощна връзка с рака, много активно се изучават комбинации от някои лекарства, насочени към ерадикацията от стомаха.

При диспептични пациенти, стратегията „тестване и лечение“ се предоставя като опция на поведение. Този сложен подход има относително висок риск от странични ефекти и ниска кооперативност от страна на пациентите. Ерадикационната терапия се асоциира с тежки странични ефекти и развитие на антибиотична резистентност.

Намаляването на количеството на H.pylori в стомаха посредством селективно бактерио-бактериално повърхностно взаимодействие представлява алтернативен метод за борба със стомашния патоген. Специфичната ко-агрегация се обсъжда като метод за възвръщане на нормалната хомеостаза при състояние на болест.

L. reuteri DSMZ 17648 (LactoflorHelico-Protect ®) специфично ко-агрегира H.pylori при invitro условия и в изкуствен стомашен сок, без да интерфеира с други бактерии от коменсалната интестинална flora.

Резултатите от клиничните проучвания проведени при гвуседмичен прием на L. reuteri DSMZ 17648 сочат, че той е ефективен инхибитор на H. pylori и постигната с него регуляция на бактериалния товар в стомаха чрез селективно бактерио-бактериално клемъчно взаимодействие може да бъде ефективен и нов метод за борба с този патоген<sup>3-4</sup>. При проведено отворено рандомизирано сравнително проучване при пациенти с пептична язва асоциирана с H. pylori инфекция е установен положителен

Г. Сарафилоски,  
М. Влахова,  
И. Лалев, д.м.

Клиника по  
гастроентерология,  
УМБАЛ „Д-р Георги  
Странски“ - Плевен

# Усложнения при ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография (ERCP) Поведение и превенция

Ендоскопската ретроградна холангиопанкреатография (ERCP) е комбиниран ендоскопски и рентгенологичен метод за визуализиране на жълчните пътища, жълчният мехур и панкреасния канал, въведен през 1968 г. Тя е инвазивна манипулация с висока диагностична стойност при заболявания на жълчните пътища и панкреаса. Изследването винаги трябва да е съчетано с терапевтични процедури като папилосфинктеротомия или дилатация на папила Фатери, екстракция на конкременти при наличие на такива и реканализация чрез поставяне на протези при стенози на жълчните пътища и панкреасния канал. Показания за извършване на ERCP са:

- механичен иктер при наличие на конкременти и обширен жълчен канал, злокачествени заболявания на жълчния мехур, жълчните пътища и панкреаса, възпалителни стриктури
- следоперативни усложнения и травми на билиарния тракт
- недиагностицирана с други методи болка в горна коремна половина

ERCP е една от най-сложните, високоспециализирани, инвазивни ендоскопски процедури. Осъществява се от опитен ендоскопист в специализиран център след подписване на информирано съгласие от пациента.

Основните усложнения са:

- панкреатит
- кървене
- перфорация
- инфекции (холангит и холецистит)
- усложнения, свързани със седацията

Честотата на усложненията зависи от сложността на интервенцията и общото състояние на пациента. Тя е различна в различните центрове, и е около 7%, а смъртността е 0.5%<sup>[2]</sup>.

## ПАНКРЕАТИТ

Панкреатитът е най-често срещаното усложнение. Честотата му варира в широки граници (1.6-15.7%), приблизително 3.5%. Преходно повишаване на серумната амилаза може да възникне в до 75% от случаите, но не е задължително то да представлява панкреатит. За пост ERCP панкреатит

(ПЕП) се говори при новопоявила се или персистираща коремна болка, увеличаване на серумната амилаза три или повече пъти над нормалната стойност, измерена след 24-ия час от процедурата и удължаване на болничния престой.

Рисковите фактори за развитието на ПЕП са възраст и пол на пациентите (при по-млади пациенти рисът от развитие на ПЕП е доста по голям, в сравнение с по-възрастните), трудна канюляция, балонна дилатация на сфинктера на Оди, ПЕП в миналото, нормален билирубин, инжектиране на контраст в панкреасния канал, панкреасна и пре-кът сфинктеротомия, дисфункция на сфинктерът на Оди<sup>[2,4,7]</sup>.

## ПРЕВЕНЦИЯ НА ПЕП:

### 1. Медикаментозна

Няколко медикамента се използват за профилактика на ПЕП, насочени към прекъсване на определен етап от възпалителната каскада, която придружава и потенцира острая панкреатит. Мета-анализите показват статистически значимо намаление на ПЕП

при използване на indometacin или diclofenac, приложени ректално непосредствено преди или след ERCP<sup>[2]</sup>.

### 2. Ендоскопска

- използване на водачи за канюлиране преди инжектирането на контрастната материя<sup>[18]</sup>,
- поставяне на временни стентове в панкреасния канал, особено при високо рискови пациенти<sup>[6,19]</sup>.

## КРЪВОИЗЛИВ

Кръвоизливите са интравенозни, интрандуктални и образуване на хематоми (чернодробни, далачни и/или интраабдоминални). Най-често те са усложнение, свързано с папилосфинктеротомията. Честотата е 1-2%. В 70% от случаите се класифицират като леки, без голяма кръвогубба. Тежка хеморагия, проявена с мелена, хематохезия или хематемеза, намаляване нивото на хемоглобина с поне 2 g/dL и/или необходимост от кръвопреливане се среща по-малко от 1/1 000 папилосфинктеротомии, и изиска неизбежна интервенция. Кръвоизливите се изявяват в хода на ендоскопската



## Гастроезофагеална рефлуксна болест – симптоми, епидемиология, диагноза и асекти на консервативното лечение

Д. Любомирова, М. Михайлова, М. Влахова, Г. Сарафилоски, И. Маринова, И. Лалев, Е. Икономова  
Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Д-р Георги Странски”, Плевен

**Определение.** Гастроезофагеалната рефлуксна болест (GERB) или рефлуксната болест (RB) е заболяване, което се характеризира с появява на симптоми, предизвикани от рефлукса на стомашно съдържимо в хранопровода, които влошават качеството на живот. При част от болните има и различия по степен и вид увреждания на лигавицата на хранопровода. Терминът „ендоскопски негативна рефлуксна болест“ (NERB) се употребява за болни, които покриват дефиницията за GERB, но нямат лигавични нарушения при ендоскопия (1).

Според множество статистически анализи, GERB е най-честото заболяване, с което се срещат в ежедневната си практика гастроентеропатите (2).

**Симптоми.** Диагнозата GERB се поставя при наличие на типичните симптоми за рефлукс в продължение на 3-6 месеца (1). Симптомите могат да се разделят в 4 основни групи:

1. от езофага: типичната heartburn (пареща болка зад гръдената кост), регургитация, болка в гърдите (налагаша винаги Д със сърдечно заболяване), дисфагия, при която задължително трябва да се изключи компликация като стриктура, малигнен процес, мотилитично разстройство или наличие на гип;

2. екстразофагеални симптоми: кашлица, астма, ларингит или други симптоми от дихателните пътища;

3. атипични симптоми: диспепсия, епигастрална болка, гадене, повръщане, ранно засищане при хранене. Тези симптоми налагат провеждането на горна ендоскопия с оглед диагностично уточняване и отхвърляне наличието на малигнен процес;

4. влошаване на качеството на живот. Систематичен обзор (3) върху влиянието на GERB върху качеството на живот (QOL), включило 19 проучвания показва ползване на повече на брой дни отпуска по болест и намалена продуктивност при пациентите с GERB с ежедневни симптоми. Нощните симптоми и нарушения на съня имат по-голямо влияние върху QOL в сравнение със симптоматика през дена (3, 4).

**Епидемиология.** Интензитетът на оплакванията намалява след 50-годишна възраст (5). Честотата на оплакванията се увеличава с напредване на възрастта при ерозивен езофагит (6). Баретовият хранопровод зачестява след 50-годишна възраст, особено при мъжете, които живеят на Кавказ (Азербайджан, Армения, Грузия).

Мъжкият пол е по-често засегнат при ерозивен езофагит. Жените преобладават при НЕРД (7).

Съотношението мъже:женени е 8:1 при езофагеалния карцином.

Налице е ясна връзка между GERB и затлъстяването. Няколко метаанализи показват асоциация между BMI, обиколка на талията, наддаването на тегло и наличието на симптоми и усложнения на GERB (8, 9). От най-голямо значение е отчетената връзка между BMI и карцинома на хранопровода и стомашната кардия (10).

### Диагноза на GERB

1. Диагнозата GERB се поставя лесно при наличие на типичните симптоми на парене зад гръдената кост и регургитация. Задължително трябва да бъде изключена болка от сърдечен произход при гръден болка.

2. Не се препоръчва използването на контрастна ръзография на горен ГИТ за диагностичиране на GERB.

3. Горна ендоскопия не се препоръчва при наличие на типични симптоми. Същата е наложителна при алармиращи симптоми и за скриниране на пациенти с висок риск от усложнения. Повторната ендоскопия не се препоръчва при пациенти, при които няма баретов хранопровод или липса на нови симптоми.

4. Не се препоръчват рутинни биопсии от долната трета на хранопровода за поставяне на диагнозата GERB.

5. Езофагеалната манометрия е препоръчителна при предоперативна подготовка, но няма голяма роля при диагностицирането на GERB.

6. Амбулаторно мониториране е показано при пациенти с НЕРД, на които предстои ендоскопска или оперативна терапия, като част от оценка на пациентите, рефрактерни на терапия с PPI или когато диагнозата на GERB не е ясна.

7. Мониторирането на езофагеалния лрефлукс не е показано в случаите на баретов езофаг с къс или дълъг сегмент.

При провеждането на ендоскопско изследване на хранопровода и оценка на лигавичните промени се използват класификациите на Savary-Miller и класификацията от Los Angeles (фиг. 1-5, собствен архив), течност на GERB. Примери (2)

1. Намаляване на телесното тегло се препоръчва при пациенти с GERB, които са с наднормено телесно тегло или са качили килограми в последно време.

2. Поздигане на горната част на леглото и избягване на хранене 2-3 часа преди сън се препоръчва при пациенти с нощен GERB.

3. Не се препоръчва тотално рутинно изключване на храни, които могат да поддържат рефлукса (шоколад, кафе, алкохол, кисели или ликантин храни).

4. Терапия на избор е 8-седмичен курс с инхибитори на протонната помпа (PPI) за облекчение на симптомите, а също и при ерозивен езофагит. Няма големи разлики в ефикасността между различните PPI.

М. Влахова,  
И. Папев, д.м.,  
Г. Сарафиласки  
Клиника по  
гастроентерология,  
УМБАЛ „Д-р Г. Странски“  
• Плевен

## Ендоскопия при острък кръвоизлив от горния гастроинтестинален тракт По-скоро ли е по-добре?

Острите кръвоизливи от гастроинтестиналния тракт са животозастрашаващи състояние и затова са изключително актуална тема за гастроентерологи и хирурги. С честота 48-160/100 000 годишно, те са една от най-честите причини за хоспитализация. Въпреки успехите на съвременната фармакология, реанимационна медицина и високата квалификация на гастроентеролози-ендоскописти и хирурги, смъртността е висока – 10-14%, при рецидив на кървенето достига 30-37%, при декомпенсация на съпътстващата патология – 40-50%, според наши и чужди автори. Кървенето е сериозен социален, здравен и икономически проблем.

Острата хеморагия от горния ГИТ представлява мултидисциплинарна, спешна, клинична ситуация, изискваща бързо, адекватно и комплексно погедение и интегриране на фармакологични, ендоскопски, радиологични и хирургични усилия, с цел постигане на оптимален резултат. Централно място застава ендоскопията със своите диагностични и терапевтични възможности. В края на ХХ век тя се превръща от пасивно изследване в активна интервенция с агресивна хемостаза, последвана от мощна антисекреторна терапия.

### ЕЗОФАГОГАСТРОДУОДЕ- НДОСКОПИЯТА ИМА ДВЕ ВА- ЖНИ ЗАДАЧИ:

1. Поставяне на диагноза - локализиране на източника, оценка на тежестта и активността на кървенето.
2. Провеждане на ендоскопско лечение.

**Кога трябва да се осъществи ендоско-  
пията?** Отговорът на този въпрос е от особена важност и е в интерес както на пациента, така и на ендоскопския и хирургичния екип.

Оптималният момент е предмет на дискусия. Определението за ранна ендоскопия варира от 2 часа до 24 часа от първоначалния преглед. ESGE приема следните дефиниции по отношение времето за осъществяване на ФГС: много ранна <12 часа, ранна 12-24 ч., забавена >24 часа. Международните консенсуси препоръчват ранна ендос-

копия в рамките на 24 часа след по-стъпването. Извършва се в условията на активно наблюдение и реанимация на пациента в болнично заведение. При кръвоизливи, преценени като тежки и шокови състояния, се осъществява след стабилизиране на хемодинамиката и овладяване на шока.

Ранната диагностична и терапевтична процедура е по-трудна, поради наличието на голямо количество прясна кръв в стомаха и дуоденума и нестабилното общо състояние на пациента. Но при нея е по-голяма вероятността за установяване на активно кървене, видим съд или приленнал съсирик. Болният с най-тежко кървене има най-голяма нужда от аварийно изследване и най-малка вероятност за постигане на хемодинамична стабилност, въпреки прилагане на оптимален обем реанимационни мероприятия. При него ендоскопията с последваща ендоскопска хемостаза

са животоспасяващи. Отложената ендоскопия повече от 12 часа може да бъде фатална. Процедурата е по-лесна за изпълнение, но диагностичната и прогнозичната информация идва тъжде късно, забавя се възможността за ендоскопска хемостаза или оперативна интервенция. Как е възможно да се определи дали даден пациент е с активно кървене без ендоскопия?

Идентифицирани са 4 предиктори за активно кървене и необходимост от много ранно изследване: свежа кръв в назогастралната сонда, хемодинамична нестабилност, Hb под 80 g/l и левкоцити над 12 000 l.

В научната литература мненията са противоречиви. Много ранна ендоскопия (преди 12-ия час) според A. Barkun не дава по-добри резултати и не предполага допълнителни ползи от тази процедура, а носи потенциален рисък от аспирация на кръв и кислородна десатурация при нестабилни пациенти. Мета-анализ на 3 проучвания,

# Остри кървоизливи от горния гастроинтестинален тракт – поглед на гастроентеролога-ендоскопист

Д-р Маргарита Влахова, доц. д-р Иван Алев, дм, д-р Гран Сарафилоски,  
Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Д-р Г. Странски“, Плевен

**O**стрите кървоизливите от гастроинтестиналния тракт са животозастрашаващо състояние и затова изключително актуална тема за гастроентеролози и хирурги. Въпреки успехите на съвременната реанимационна медицина и високата квалификация на гастроентерологи-ендоскописти и хирурги смъртността е около 10% според наши и чужди автори, като 2/3 от пациентите са над 60-годишна възраст с пригружащ тежък компромиситет.

Кървене от горния гастроинтестинален тракт се дефинира като кървене от източник, локализиран проксимално от lig. Treitz.

Клинична изява:

- хематемеза - повръщане на ясна кръв или хематинни материи;
- мелена - изхождане на черни лъскави редки материци със специфична миризма (малки количества кръв 50-100 мл престояват повече от 8 часа в бебелото черво);
- хематохезия - отделяне на ясна кръв или съсиреци през ануза (масивен кървоизлив 1000 и повече мл и висока скорост на кървотегува).

Етиология на кървенето от горния ГИТ (D. Fukumori et al. 2004):

1. Хранопровод - рефлукс-езофагит, язва, баретов хранопровод, доброкачествени и злокачествени заболявания, химус херния, съм Mallory - Weiss, варици.
2. Стомах - язва, ерозии, хеморагичен гастрит, доброкачествени и злокачествени заболявания, хередитарна хеморагична телангиектазия, лезия Dieulafoy, аниодисплазия, варици, антракна съдова ектазия (GAVE).
3. Двадесетогърьстник - язва, ерозии, съдова малформация, аортодуоденална фистула, полипи, карцином на папила Фатери, карцином на панкреаса, хемобилия.
4. Тънко черво - стомална язва, дивертикул (бл. Мекелов дивертикул), съдова малформация, тумор.

Най-честият източник на кървене от горния ГИТ е

пептичната язва - около 53-60% от случаите. Причината е ерозиране на кръвноносен съд. Тежестта на кървенето зависи от калибра на съда. През последните години честотата на явената болест прогресивно намалява, което се дължи на подобряване на социално-икономическите условия и намаляване честотата на инфекцията с хеликобактер пилори. Но смъртността от усложненията ѝ остава висока поради напредналата възраст на пациентите и ятогенния ефект на съвременната медицина.

Ерозиите (10-16% от случаите) са повърхностен дефект на лигавицата, който не преминава през muscularis mucosae. Най-често са причинени от употреба на НСПВ, стериоиди, алкохол, тютюнопушене.

Хеморагичният гастрит се дължи на промени в лигавичния кръвоток. Причинява се от стрес, шок, черепно-мозъчни травми, чернодробна и бъбречна недостатъчност, тежки изгаряния.

Езофагитът е заболяване, при което е нарушената целостта на езофагеалната лигавица от гастроезофагеален рефлукс, медикаменти, инфекции или причинители, корозивни агенти, пострадащационна увреда.

Синдромът Mallory - Weiss представлява остра фисура на гастроезофагеалната бързка, провокирана от внезапно рязко повишаване на абдоминалното налягане при гадене и повръщане, най-често след алкохолна злоупотреба.

Доброкачествените новообразувания на горния ГИТ (полипи) рядко кървят, когато са подложени на действие на агресивни фактори на лигавицата.

При злокачествените заболявания на горния ГИТ кървенето се дължи на разлагане на тумора, ерозиране на кръвноносен съд.

Лезията на Dieulafoy е съдова малформация в проксималната част на stomаха, разположена в субмукоидната. Описва се като голям съд (навита артериола) и дефект в покриващата мукозна повърхност.

Вариците на хранопровод и stomах (6% от случаите, смъртност около 30% при първи кървоизлив) най-често са резултат на нормална хипертония.

Хеморагията от горния ГИТ обикновено се мани-

М. Влихова,  
Г. Сарафилоски,  
И. Лалев

Клиника по  
гастроентерологи,  
УМБАЛ "Д-р Г. Странски"  
- Плевен

# Основни рискови фактори и тяхното взаимодействие при кървене от пептична язва

Приемът на медикаменти (НСПВС, анти тромбоцитни лекарства, кортико стероиди) и инфекции с НР са основни рискови фактори за гастроудоеналното въздушно увреждане, респ. кървене, като всички лезии са резултат на един или на двете фактори<sup>[1,2]</sup>.

## МЕДИКАМЕНТИ НСПВС

НСПВС се прилагат масово, поради техния противовъзпалителен, аналгетичен, антипретичен и антиагрегантен ефект в ревматология, кардиология, неврология, ортопедия, стоматология, гинекология, онкология. Тяхната употреба достига безprecedентни нива, поради по-голямата продължителност на живот на населението, увеличението на дегенеративните и възпалителните ставни заболявания, ИБС, МСБ, тромбоемболичните усложнения. Тези лекарствени средства се приемат ежедневно от около 40 млн. души по света. Нежеланите увреждания на горния ГИТ са диспепсия, ГЕРБ, stomашни и дуоденални ерозии, stomашни и дуоденални язви. Повърхностни stomашни лезии се откриват при около 50% от хронично приемащи НСПВС пациенти. Асимптомни язви се диагностицират ендоскопски при 15-45% от тях. Около 30% от кървоизливите от горния ГИТ се дължат на прием на НСПВС<sup>[6,7]</sup>. Резултатите от проучвания на *Tramer* и сътрудници показват, че след около 2 месеца употреба на НСПВС на всеки 5 пациенти един има ендоскопски установена язва, на всеки 150 един има кървяща язва, на всеки 1200 един загива от кървяща язва. Няма безопасна доза и фармакологична форма.

Патогенезата на гастро-интестиналните увреди е мултифакторна:

- директно токсично действие на НСПВС върху гастроудоеналната лигавица, което е синергично с киселината и пепсина
- системно действие - намалена мукозна защита на лигавицата, поради инхибиране на циклооксигеназните ензими, осъществяващи метаболизирането на арахидоновата киселина и синтезата на простагландини.

## Антитромбозни медикаменти

Сърдечно-съдовите заболявания са основна причина за заболяемост и смъртност. По данни на СЗО от ССЗ годишно умират 16.7 млн. души, в Европа - около 4.35 млн. В България статистиката е още по-впечатляваща – ССЗ са причина за приблизително 67% от всички смъртни случаи<sup>[2,3]</sup>.

Антитромбозните медикаменти се използват за лечение и профилактика на много сърдечно-съдови и мозъчно-съдови заболявания. Те са три основни класа<sup>[9]</sup>:

- антитромбоцитни (антиагреганти)
  - потискат образуването на тромбоцитна запушалка и намаляват риска от образуване на съсириек.
- антикоагуланти – инхибират кървосъсирването чрез блокиране на една или няколко стъпки от коагула-

ционната каскада, респ. инхибират образуването на съсириек.

- фибринолитици – повишават фибринолизата, т.е. процеса на разтваряне на съсириека.

Антитромбоцитните медикаменти (антиагреганти) инхибират тромбоцитната адхезия, активация, агрегация и тромбоцит-медираното възпаление. Те действат чрез различни рецепторни механизми:

- необратимо инхибиране на тромбоцитната циклооксигеназа, респ. синтеза на тромбоксан А (аспирин).
- намеса в аденоzin-дифосфат-медираното тромбоцитно активиране (тиенопиридини - клогидрогрел), инхибиране на обратното поемане на аденоzin-дипиридамол (дипиридамол), промяна в метаболизма на аденоzin чрез инхибиране на СAMP фосфодиестераза (цилостазол).
- намеса в последния етап на тромбоцитна агрегация чрез блокиране съврзването на фибриногена с гликопротеин рецептора, разположен върху тромбоцитната повърхност (абксисимаб, тиробифан, ептифибатид).

Аспиринът, като тромбоцитен антиагрегант и кардиоваскуларен протектор, е най-употребяваният и евтин меди-



# ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛНА РЕФЛУКСНА БОЛЕСТ

## Съвременни аспекти на диагностиката и лечението



Гастроезофагеалната рефлуксна болест (GERB) е едно от заболяванията на горния гастроинтестинален тракт (GIT), с което гастроентерологите се срещат ежедневно. Огромно е неговото социално значение, тъй като симптомите оказват влияние върху всички човешки дейности. Основната терапия през последните 30 години – инхибиторите на протонната помпа (ИПП), както и възможността за ендоскопски контрол на заболяването, в значителна степен доприносиха за подобряване на качеството на живот на болните. Значение за последното има и намаляването на броя на хирургически интервенции, налагани се при възникнали усложнения.

### ■ Епидемиология

Д. Любомирова,  
М. Михайлова,  
М. Вакарова,  
И. Ладев,  
З. Събева,  
Г. Сарафилоски

Клиника по Гастроентерология, ИМЕМ „Д-р Георги Справедлив“, гр. Пловдив

GERB е често заболяване, като различните проучвания отчитат болестност от 18.1 до 27.8% в Северна Америка, 8.8 до 25.9% в Европа, 2.5 до 7.6% в Източна Азия, 8.7 до 33% в Средна Азия, малко над 11% в Австралия и 23% в Южна Африка<sup>[1]</sup>.

оригвания, хълцане, болка в епигастриума, гадене, повръщане. Пациентите могат да изявят и множество екстравезофагеални симптоми, като кашлица, болки в гърлото, проблеми със зъбите, чести възпаления на уши, нарушения на съня, нарушения на работоспособността.

Множеството проучвания върху хода на заболяването показват, че частотата и тежестта на симптомите не могат да бъдат свързани с феноменната изява на GERB<sup>[2]</sup>. Позечето възрастни пациенти по-често са с по-тежки увреждания на лигавицата на хранопровода, но с по-леки или атипични симптоми<sup>[3]</sup>.

### Клинична картина

Основните симптоми са парене зад гръдената кост и резургизация. GERB може да се представи с многообразие от симптоми, като болки върхуите или дискомфорт, дисфазия,

### Диагностика на GERB<sup>[4]</sup>

- Диагноза GERB може да бъде поставена по типичните симптоми със изключване на оплаквания от кардиачен произход. Уместно е да се започне емпирична терапия още на този етап.
- При съмнение за GERB не е уместно да се използва контрастно рентгеново изследване за доказаване на диагнозата.
- Препоръчва се провеждане ендоскопско изследване при пациенти с алармиращи симптоми (анемия, консумативен синдром, хематемеза, малена).

## РЕТРО-ДУОДЕНАЛНИ ПЕРФОРАЦИИ – ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ

Д. Стойков, Ив. Лалев, С. Илиев, Ир. Декова, М. Яичев,  
П. Маринова, М. Влахова, Г. Сарафиловски

Клиники по "Висцерална хирургия" и "Гастро-ентерология"  
УМБАЛ "Д-р Г. Странски" - Плевен

Ретро-дуоденалните перфорации /ятрогени и язвени/ за щастие са сравнително рядък хирургичен проблем, но за съжаление в терапевтично отношение те са свързани с тежки усложнения водещи все още до твърде висок леталитет.

От друга страна в последният четвърт век сме свидетели на рязко увеличените възможности на мининвазивните процедури. Освен диагностична стойност, голяма част от тях придобиха и терапевтичен характер, като последният нерядко е с дефинитивен ефект. Наред с това обаче се срещаме с нови ятрогени усложнения, непознати до този момент. Голяма част от тези усложнения се овладяват консервативно и не налагат агресивни хирургични намеси. Едни от най-трудните за диагностика и лечение компликации са ретродуоденалните перфорации. По литературни данни това усложнение се среща в честота 2-4% от манипулациите, имащи за цел Papilla Vateri. При големия обем на работа на ГДО в университетските и областни болници се налага хирурзите в последните да са запознати и готови за диагностиката и лечението на това усложнение.

Хирургичното лечение и при двата вида перфорации е възпрепятствано от наличието на множество жизненоважни съдове, нервна мрежа и от друга страна ретродуоденалната мастна тъкан, силно податлива на инфекция. Според публикациите в световната литература, са предложени редица методи за лечение: консервативни, по-малко и повече инвазивно, но все още с променлив успех и значително удължени и скъпо лечение.

### Материал и методи

Обект на проучване са две групи болни: в първата: се включват пациенти с ретродуоденални перфорации на пептична язва. Във втората са ятрогени перфорации на дванаадесетопърстника, след ендоскопски манипулации върху папила Фатери.

За период от 5 години /2011-2015/ през клиниката по „Висцерална хирургия“ на Университетска болница са преминали 6439 пациенти, от които в първата група с ретродуоденална перфорация на дуоденална язва 15 /0.23%/.  
Във втората група на пациентите с ятрогени перфорации на задна

# ЕНДОСКОПСКА РЕТРОГРАДНА ХОЛАНГИОПАНКРЕАТОГРАФИЯ ПРИ ХОЛЕДОХОЛИТИАЗА

Г. Сарафилоски, М. Влахова, И. Лалев

Клиника по гастроентерология, УМБАЛ "Д-р Г.Стратски"-Плевен

**Резюме:**

Жълчнокаменната болест е едно от най-честите жълчни заболявания. При 10% -15% от пациентите с холецистолитиаза се откриват и конкременти в дуктус холедохус. Честотата нараства с напредване на възрастта. Повечето конкременти в д.холедохус са образувани в жълчния мехур и мигрират през дуктус цистикус, където могат да доведат до обструкция. Пациентите с холедохолитиаза могат да останат асимптомни в продължение на много години и да бъдат инцидентно диагностиирани или са с клиника на жълчна колика, панкреатит, холангит. Лечението на холедохолитиазата се променя значително през последните десетилетия. В момента ERCP е приемана като стандартна терапия при пациенти с холедохолитиаза с ниска инвалидност и висока ефикасност. ERCP е инвазивен комбиниран ендоскопски и рентгенов метод за визуализиране на жълчните тъптица, жълчния мехур и панкреасния канал с 99% чувствителност и специфичност. Тя се съчетава с терапевтични интервенции - папилосфинктеротомия или дилатация на папilla Vateri, екстракция на конкременти, реканализация чрез поставяне на протези при стенози на жълчните тъптища. Осъществяването ѝ крие значителни рискове. Усложненията, които могат да възникнат са: панкреатит, кръвоизлив, холангит и перфорация.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** пациенти, конкременти, ERCP, холедохолитиаза, усложнения.

## ENDOSCOPIC RETROGRADE CHOLANGIOPANCREATOGRAPHY IN CHOLEDOCHOLITHIASIS

G. Sarafiloski, M.Vlahova, I. Lalev

Department of Gastroenterology. University Hospital "Georgi Stratiski" – Pleven, Bulgaria

**Summary:**

Gallstone disease is one of the most common biliary diseases. Gallstones were found in the common bile duct in 10-15% of the patients with cholecystolithiasis. Most stones in the common bile duct are formed in the gall bladder and migrate through the cystic duct where they can cause an obstruction. Patients with choledocholithiasis may remain asymptomatic for many years and may be accidentally diagnosed or they may have symptoms of biliary colic, pancreatitis, cholangitis. The treatment of choledocholithiasis has changed significantly over the last decades. Currently, ERCP with its low-invasiveness and high efficacy is accepted as a standard therapy in patients with choledocholithiasis. ERCP is an invasive procedure that combines endoscopic and X-ray methods for visualizing the bile duct, the gall bladder and the pancreatic duct with 99% sensitivity and specificity. It is combined with therapeutic interventions such as papillospincterotomy or dilatation of papilla of Vater, extraction of gallstones, recanalization by stents in biliary stenosis. There are significant risks to its implementation. Complications that may arise are: pancreatitis, haemorrhage, cholangitis and perforation.

**KEY WORDS:** patients, gallstones, ERCP, choledocholithiasis, complications.

**ВЪВЕДЕНИЕ.** Жълчнокаменната болест е едно от най-честите жълчни заболявания, водещо до хоспитализация със значителна финансова тежест. При 10% -15% от пациентите с холецистолитиаза се откриват и конкременти в дуктус холедохус.[2,23]. Честотата нараства с напредване на възрастта. Във възрастовия интервал 60-80 г. тя достига 25%. Повечето конкременти в д.холедохус са образувани в жълчния мехур и мигрират през дуктус цистикус, където могат да доведат до обструкция. Други - преминават спонтанно в дванадесетопърстника или засядат в ампулата на Vater. Според времето на образуване конкрементите се разделят на първични и вторични. Критериите за категоризиране са въведени от Madden [16] през 1973 г. и са модифицирани от Saharia през 1976 г. [20]. Според Saharia et al. конкременти, намерени в дуктус холедохус до две години след холецистектомия, са вторично възникнали – резултат от ретроградна миграция от жълчния мехур преди оперативната интервенция. Конкременти в д. холедохус, намерена 24 месеца след холецистектомията са първично възникнали – формирали се „de novo” в жълчните тъптища. Пациентите с холедохолитиаза могат да останат асимптомни в продължение на много години и да бъдат инцидентно диагностиирани или са с клиника на жълчна колика, панкреатит, холангит. По-големите камъни могат да предизвикат пълна обструкция, с повишено вътредуктално налягане в цялото жълчно дърво. [3,10,14,18,22].

## РОЛЯ НА ЕХОГРАФИЯТА В ДИАГНОСТИЧНИЯ АЛГОРИТЪМ НА ОХК

М. Влахова, Г. Сарафилоски, И. Лалев, М. Робертова

Клиника по гастроентерология. УМБАЛ "Д-р Г.Странски"-Плевен

### Резюме:

ОХК е застрашаващо живота състояние,включващо широк спектър от остри заболявания и травми на коремните органи,които възникват остро,развиват се бързо и поставят за спешно разрешаване сложни диагностични и терапевтични проблеми. Диагностичният процес включва лаборатории и образни инструментални изследвания. Ехографията е образен метод с висока диагностична стойност. Тя има значителни предимства-безопасна,неболезнена,лесно осъществима,без противопоказания,динамична,създава изображение в реално време,бъзможност за повторяемост /мониториране хода на заболяването и ефекта от терапията/, липса на йонизираща радиация.Контраст-усилената ехография наодражда значимо диагностичните възможности на конвенционалната ехография.Методът има висока контрастна и пространствена резолюция при оценка на васкуляризацията на солидни и кистични лезии на паренхимните органи.Основно предимство е възможността за динамична оценка в реално време на съдовата кинетика. Информацията от ултразвуковото изследване само обогатява,но не решава в диагностичния процес. Мултидисциплинарният подход,екипното начало и пълноценната координация между отделните звена са от съществена важност за навременната диагностика и успешното лечение.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** остър хирургичен корем,диагноза,абдоминална ехография,контраст-усилена ехография.

## THE ROLE OF THE ULTRASONOGRAPHY IN THE DIAGNOSTIC ALGORITHM OF THE ACUTE SURGICAL ABDOMEN

M. Vlahova, G. Sarafiloski, I. Lalev, M. Robertova

Department of Gastroenterology. University hospital "dr. Georgi Stranski" - Pleven, Bulgaria

### Summary:

The acute surgical abdomen is a life-threatening condition which includes wide spectrum of acute diseases and injuries of abdominal organs that suddenly occurs, rapidly evolves and sets up complicated diagnostic and therapeutic problems to be resolved. The diagnostic process includes laboratory and imaging instrumental examinations. The ultrasonography is an imaging method with high diagnostic value. It has significant advantages - safe, painless, easily achieved, without contraindications, dynamic, creates real-time imaging possibility of repeatability (monitoring the course of the illness and the effectiveness of the therapy), lack of ionising radiation.

The contrast-enhanced ultrasonography significantly increases the diagnostic potential of the conventional ultrasonography. The method has high contrast and spatial resolution for evaluating the vascularization of solid and cyst lesions of the parenchymal organs. Its main advantage is the opportunity for dynamic real-time assessment of the vascular kinetics. The information from the ultrasound examination only enriches but it is not conclusive in the diagnostic process. The multidisciplinary approach, teamwork, complete coordination between the different units are of great importance for the prompt diagnostic and successful treatment.

**KEY WORDS:** acute surgical abdomen, diagnosis, abdominal ultrasonography, contrast-enhanced ultrasonography.

ОХК е застрашаващо живота състояние,включващо широк спектър от остри заболявания и травми на коремните органи,които възникват остро, развиват се бързо и поставят за спешно разрешаване сложни диагностични и терапевтични проблеми.

Кои са причините ?

- Възпалителни заболявания на коремните органи-остър апендицит,остър холецистит, остръ панкреатит, остръ дивертикулит, терминален илеит, ХУХК в активност, мезентериален лимфаденит, първичен криптогенен перитонит и др.
- Перфорация на кухи коремни органи – язвена болест на стомаха и дванадесетопръстника, перфорация или руптура на злокачествени новообразования, паразитарни и непаразитарни кисти,интраабдоминални и ретроперитонеални абсцеси,извънматочна бременност,пробив на кухи коремни органи от чужди тела и др.
- Заболявания,водещи до чревна непроходимост- странгуляционен и обтурационен илеус, заклещени хернии, тумори, адхезионна чревна непроходимост и др.

# СПЕШНА ЕНДОСКОПИЯ ПРИ ОСТЪР КРЪВОИЗЛИВ ОТ ГОРНИЯ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЕН ТРАКТ. КОЕ Е ОПТИМАЛНОТО ВРЕМЕ?

М. Влахова, Г. Сарафилоски, И. Лалев

Клиника по гастроентерология. УМБАЛ "Д-р Г.Странски" – Плевен

## Резюме

Острите кръвоизливите от гастроинтестиналния тракт са животозастрашаващи състояние и затова изключително актуална тема за гастроентерологи и хирурги. С честота 48-160/100 000 годишно те са честа причина за хоспитализация. Смъртността е висока – 10-14%, при рецидив на кървенето достига 20%-37%, при декомпенсация на съществуващата патология - 40% - 50%. Остра хеморадия от горния GIT предстасява мултидисциплинарна, спешна, клинична ситуация, изискваща бързо, адекватно и комплексно поведение и интегриране на фармакологични,ендоскопски,радиологични и хирургични усилия. Езофагогастроуденоскопията е основният диагностичен, терапевтичен и прогнозичен метод. Кога трябва да се осъществи? Оптималният момент е предмет на дискусия.

**ЦЕЛ:** Да се направи ендоскопска оценка на острия кръвоизлив от горния GIT и се проучи диагностичната стойност на изследването според времето на осъществяването му.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ:** Проучването е ретроспективно и включва 714 пациенти с остър неварикозен кръвоизлив от горния GIT, на които бяха извършени диагностични и терапевтични ендоскопии по спешност в ОГД за период от 3 години / 01.04.2011 г.- 31.03.2014 г./. 491 бяха мъже /68,77%/ и 223- жени /31,23%/ на възраст 18-94 години.

**РЕЗУЛТАТИ:** При тървичния ендоскопски преглед бяха диагностицирани конкретни източници в 694 случая /97,2%/. Точна диагноза с локализация на източника на кървене беше поставена до 6-я час при 556 пациенти /97,2%/, между 6-12-я час - при 49 пациенти /98%/, между 12-24-я час при 46 пациенти /95,83%/, след 24-я час при 43 пациенти /97,7%/ след пълен обем реанимационни мероприятия.

**ОБСЪЖДАНЕ:** Оптималното време за спешна ендоскопия е до 6-я час от постъпването на пациента в СПО или хирургично отделение. Тя дава възможност за своевременно и точно разпределение на пациентите като високорискови и нискорискови, намалява разходите за лечение, скъсява болничния престой, подобрява прогнозата.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** остра хеморадия от горния GIT, ендоскопия, оптимално време.

## URGENT ENDOSCOPY FOR UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING.

### WHAT IS THE OPTIMAL TIME?

M.Vlahova, G. Sarafiloski, I. Lalev

Department of Gastroenterology. University Hospital "Georgi Stranski" – Pleven, Bulgaria

#### Summary:

**INTRODUCTION.** The acute hemorrhages from the gastrointestinal tract are life-threatening conditions, therefore they are highly relevant topic to gastroenterologists and surgeons. With frequency of 48-160/100000 per year, they are one of the most common causes of hospitalization. The death rate is high – 10-14%, reaching 20-37% in patients with recurrent bleeding, and 40-50% in patients with decompensation of the accompanying pathology. The acute hemorrhage from the upper GIT is multidisciplinary urgent clinical situation requiring prompt, adequate and complex actions and integration of pharmacological, endoscope, radiological and surgical efforts. The esophagogastrroduodenoscopy is the main diagnostic, therapeutic and prognostic method. When should the endoscopy take place? The optimal timing of endoscopy has been a subject of debate.

**AIM.** To make an endoscopy evaluation of the acute hemorrhage from the upper gastrointestinal tract and to research the diagnostic value of esophagogastrroduodenoscopy according to the time of its performance.

**MATERIALS AND METHODS.** This study is retrospective and it includes 714 patients with acute non-variceal bleeding from the upper gastrointestinal tract on who were performed urgent diagnostic and therapeutic endoscopy for a period of 3 years /01.04.2011-31.03.2014/. 491 were men /68,77%/ and 223 women /31,23%/ aged 18-94 years.

**RESULTS.** The source of bleeding was found in 694 cases /97,2%/ by primary endoscopic examination . The source of bleeding was exactly diagnosed until the 6<sup>th</sup> hour in 556 patients /97,2%, until 6-12<sup>th</sup> hour in 49 patients /98%/, until 12-24<sup>th</sup> hours in 46 patients /95,83%, after the 24<sup>th</sup> hour in 43 patients /97,7%/ after full set of resuscitation activities.

**DISCUSSION:** The optimal time for urgent endoscopy is until the 6<sup>th</sup> hour from the patient's entering in an emergency or a surgical department. It gives a possibility for a prompt and exact triage of the patients such as high-risk and low-risk, it focuses the sources to the former / those with a significant bleeding/ and prevents hazardous and unnecessary transfusion of blood and blood products to the latter, it lowers the cost for treatment, shortens the hospital stay, improves the prognosis.

**KEY WORDS:** acute upper gastrointestinal tract hemorrhage, endoscopy,optimal time

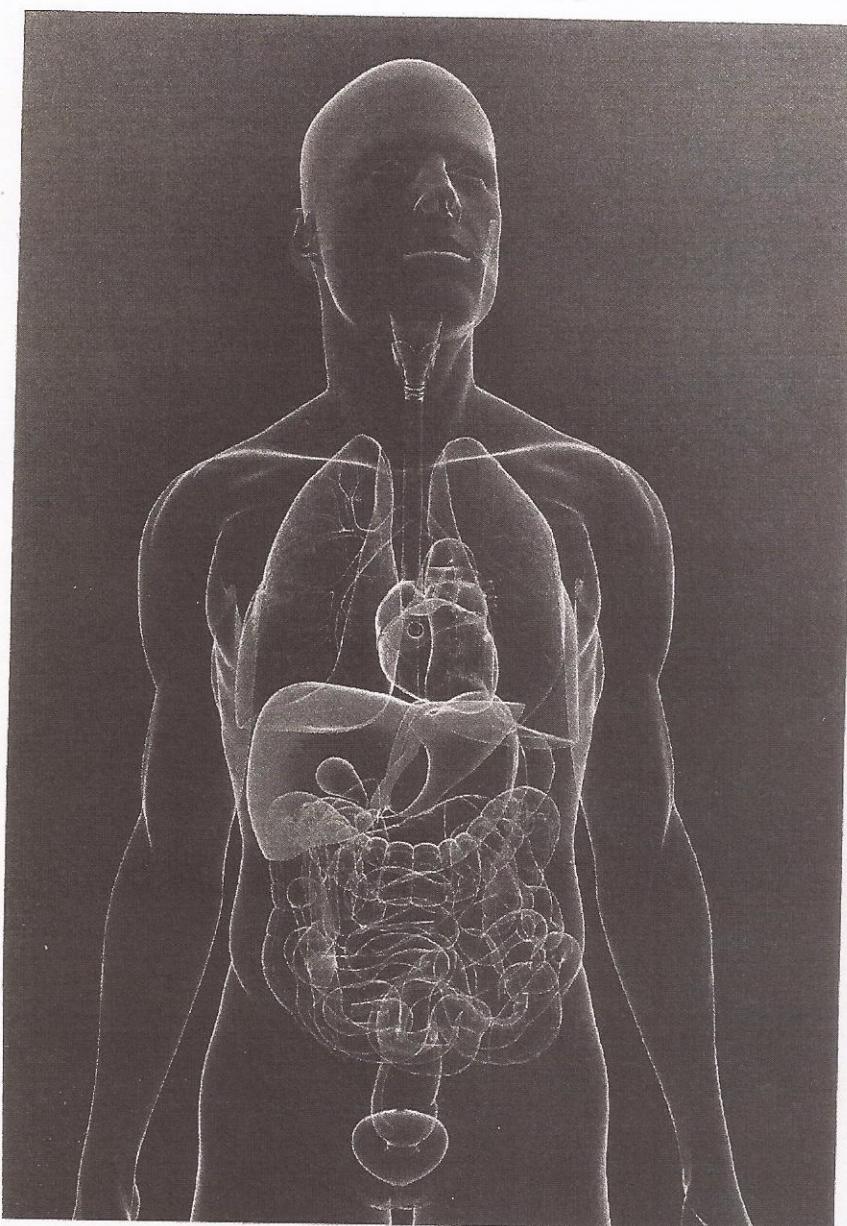
Острите кръвоизливите от гастроинтестиналния тракт са животозастрашаващи състояние и затова изключително актуална тема за гастроентерологи и хирурги. С честота

# Носителство на анти HBc антитела при HBsAg (-) пациенти с хронични чернодробни заболявания

Д. Любомирова<sup>1</sup>, И. Маринова<sup>1</sup>, А. Велкова<sup>2</sup>, П. Йорданова<sup>3</sup>, И. Генчева<sup>3</sup>,  
М. Михайлова<sup>1</sup>, И. Лалев<sup>4</sup>, М. Влахова<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Клиника по гастроентерология, УМБАЛ – Плевен, <sup>2</sup>Катедра "Социална и превантивна медицина, педагогика и психология", МУ – Плевен,

<sup>3</sup>Отделение по Клинична лаборатория, УМБАЛ – Плевен, <sup>4</sup>Гастро диагностично отделение, УМБАЛ – Плевен



**X**роничната хепатит В вирусна инфекция представлява огромен здравен и социално-икономически товар за съвременното общество. Въвеждането на ваксинация срещу HBV инфекцията доведе до намаляване на острите случаи, но хроничната инфекция и последиците от нея са сериозно диагностично и терапевтично предизвикателство дори за опитния гастроентеролог.

Според последни данни около 1/3 от световното население има серологични данни за минала или настояща инфекция с HBV. Между 30 и 40 млн. са хронично инфицираните. Спектърът на изява и естественият ход на хроничната HBV инфекция е противоречив и разнообразен и варира от неактивен носител с ниска виреция до прогресивно хронично чернодробно увреждане, което може да еволюира до чернодробна цироза и първичен чернодробен рак. HBV свързаните терминални чернодробни заболявания и хепатоцелуларният карцином са отговорни за повече от 1 млн. смъртни случая годишно и тонастоящем представляват 5-10% от случаите, довели до чернодробна трансплантация.<sup>[1-6]</sup>

Фактори, свързани с човешкия имунитет, вируси, както и коинфекция с други вируси, особено хепатит С вирус, хепатит D вирус, HIV, заедно с други придружаващи заболявания, включващи алкохолна злоупотреба и затъсякане, може да повлияят върху естествения ход на HBV инфекцията, както и върху ефекта от различните антивирусни стратегии<sup>[6-13]</sup>.

Серологичната диагноза на инфекцията се определя от голям набор серо-

# ЕНДОСКОПСКА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПРИ КЪРВЯЩА ЯЗВА НА СТОМАХА И ДУОДЕНУМА

Ф. Янев, М. Влахова, Ив. Цветков, Ив. Лалев, Л. Ковачев

Клиничен център по ендоскопска и ултразвукова диагностика

Катедра по пропедевтика на хирургичните болести

ВМИ – Плевен

## ENDOSCOPIC DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF BLEEDING ULCERS OF THE STOMACH AND DUODENUM

F. Yanev, N. Vlahova, I. Tzvetkov, I. Lalev, L. Kovachev

Clinical Center of Endoscopic & Ultrasound Diagnosis

Department of Propedeutics of Surgical Diseases

Higher Medical Institute – Pleven

### Резюме

Проспективно са проучени 225 болни с кървяща стомашна или дуоденална язва, приети в клиника по хирургия през периода 01.04.1990-01.08.1994 г. До 12-ия час са ендоскопирани 104 болни, до 24-тия час – 85 болни и до 72-рия – 36. Един източник на кървене е установен при 190 болни, двама или повече източника – при 31. При четириима източникът не е идентифициран поради масивно кървене. По класификацията на Forest с Ia степен са били 4 от язвите; с I b – 54, с II a – 17, с II b – 22, с II c – 111. Ендоскопска хемостаза е осъществена при 136 от пациентите, като при 23-ма тя е извършена двукратно, а при 4-ма – и трикратно. Резултатите от ендоскопската диагностика са съпоставени с интраоперативната находка при 66 пациенти. Съвпадение по отношение на източника на кървене бе отчетено при 60 болни (90.9%); по отношение на локализацията – при 65 болни (98.4%) и по отношение на тежестта на кървоизлива – при 61 болни (92.4%). С това изследване се потвърждават безспорните качества на ендоскопската диагностика и хемостаза при лечението на кървяща стомашна и дуоденална язва.

**Ключови думи:** фиброгастроскопия, ендоскопска хемостаза, кървяща стомашна язва, кървяща дуоденална язва

Кървящата язва на стомаха и дуоденума все още представлява сериозен хирургичен проблем [3]. През последните години, след въвеждане на ендоскопската хемостаза, процентът на усложненията и особено леталитетът намаляха значително [4]. На преден план в тези случаи излезе колаборацията между ендоскописти и хирурги. Също така се оказа, че с помощта на ендоскопската диагностика и хемостаза значително намаля броят на екстрените операции при кървяща язва на стомаха и дуоденума [5]. По този начин се спестили значителни средства от

### Summary

This is a prospective study covering 225 patients with bleeding gastric or duodenal ulcer, admitted to the Clinic of Surgery over the period April 1990-August 1994. A total of 104 patients undergo endoscopy by the 12th hour, 85 – within 24 hours, and 36 – within 72 hours. A single bleeding source is established in 190 patients, and two or more sources – in 31 patients. In 4 instances identification of the source fails because of massive hemorrhage. According to Forest's classification the ulcers are distributed in the following groups: I a degree – 4, I b – 54, II a – 17, II b – 22 and II c – 111. Endoscopic hemostasis is done in 136 patients, in 23 of them repeated twice, and in four – three times. In 66 patients the results of endoscopic diagnosis are comparatively assessed with the intraoperative findings. Concurrency in terms of bleeding source is documented in 60 cases or 90.9 per cent, and in terms of location – in 65 cases (98.4%) and in terms of weight haemorrhage – in 61 patients (92.4%). The obtained results corroborate the indisputable qualities of endoscopic diagnosis and hemostasis in the therapeutic approach to bleeding gastric and duodenal ulcers.

**Key words:** fibrogastroscopy, endoscopic hemostasis, bleeding gastric ulcer, bleeding duodenal ulcer

ненужни операции и се понижки количеството на единиците кръв, необходими за кръвопреливане на тези болни. В отделни случаи състоянието на кървящата язва можеше да се провери чрез контролни фиброгастроскопии и две или три ендоскопски хемостази от 24 до 72 часа след постъпването на пациента в клиника [7].

Обект на проспективното ни проучване са именно пациенти с кървяща язва на стомаха или дуоденума, приети по спешност в Университетска клиника по хирургия. Цел на изследването е да се разгледат данните от ен-

## LIVER DAMAGE FROM HEROIN MISUSE, COMBINED WITH HCV INFECTION: CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHANGES

Dessislava Lubomirova  
Pavlova,  
Reni Ivanova<sup>1</sup>,  
Ivan N. Ivanov<sup>1</sup>,  
Ivanka P. Marinova,  
Angelika S. Velkova<sup>2</sup>,  
Elena S. Markova<sup>1</sup>,  
Pavlina Jordanova Laleva<sup>3</sup>,  
Ivan A. Lalev<sup>4</sup>,  
Margarita D. Vlachova<sup>4</sup>

Clinic of Gastroenterology and Hepatology,  
University Hospital, Pleven  
<sup>1</sup>Department of Clinical Pathology,  
University Hospital, Pleven  
<sup>2</sup>Department of Social and Preventive Medicine,  
Pedagogy and Psychology,  
Medical University, Pleven  
<sup>3</sup>Department of Clinical Laboratory,  
Clinical Immunology and Allergology,  
Medical University, Pleven  
<sup>4</sup>Gastrodiagnostics Department,  
University Hospital, Pleven

### Corresponding Author:

Dessislava Lubomirova  
Clinic of Gastroenterology and Hepatology  
UMHAT "Dr G.Stranski"  
5800, Pleven  
Bulgaria  
e-mail: [Dr.lubomirova@uby.bg](mailto:Dr.lubomirova@uby.bg)

Received: July 15, 2011

Revision received: October 04, 2011

Accepted: December 22, 2011

### Summary

The aim of the study was to assess more data on the severity of liver damage in heroin addicts (HA) with proved hepatitis C viral (HCV) infection. The study included 20 patients with chronic viral hepatitis C (CHC), of which ten had a documented history of intravenous heroin misuse. The two groups of patients were compared according to biochemical changes, characterising the liver damage (serum levels of ASAT, ALAT, GGT, APH and total bilirubin), serum level of HCV RNA, ultrasound images visualizing grades of steatosis, histological changes assessed by METAVIR and histochemical changes, evaluated using PAS, Gomori and Van Gieson reactions. Our study confirmed the presence of liver damages in both groups but the role of heroin as an independent damaging factor could not be elicited.

**Key words:** heroin abuse, chronic hepatitis C, liver

### Introduction

Heroin (diacetylmorphine, diamorphine, morphin diacetate) is a semi-synthetic drug from the opioid group. It is a product of morphine - one of the major alkaloids, obtained from opium poppy. It was first synthesised by the English chemist Wright in 1874. Dresser, who introduced the acetyl-salicilic acid too, introduced heroin in medical practice 23 years later [1, 2]. The major locus of action of heroin is the brain, which is reached extremely fast after parenteral use. Heroin is metabolised to the inactive 3-monoacetylmorphine and the active 6-monoacetylmorphine and then to morphine, which binds to the  $\mu$ -receptors in brain tissue. The result of this reaction is the specific action of heroin - narcotic euphoria, powerful analgesia and anxiolysis [1].

Numerous studies on humans and experimental animals have proved that intravenous heroin misuse leads to various morphological changes in the liver tissue, the intensity of which increases with the length of heroin abuse, including vesicular degeneration, fatty changes, reduction of glycogen content in hepatocytes, vascular changes [2-10]. The following changes are specific for the action of heroin on the liver:

- fibrosis (group of hepatocellular changes);
- vascular damages (sinusoidal dilatation);

## HCV AND DRUG ABUSERS – morphological changes (Liver biopsy in CHC and heroin abuse)

Desislava Lubomirova<sup>1</sup>, Ivanka Marinova<sup>1</sup>, Reni Ivanova<sup>2</sup>,  
Ivan Ivanov<sup>2</sup>, Angelika Velkova<sup>3</sup>, Kaloian Stoychev<sup>4</sup>, Ivan  
Lalev<sup>1</sup>, Radina Ivanova<sup>5</sup>, Pavlina Jordanova – Laleva<sup>6</sup>,  
Zaharinka Sabeva<sup>1</sup>, Margarita Vlahova<sup>1</sup>

1. Department of nephrology, hematology and gastroenterology, Medical University, Pleven; Clinic of gastroenterology, University Hospital "Dr G. Stranski" Pleven;
2. Department of general and clinical pathology, Medical University, Pleven; University Hospital "Dr G. Stranski" Pleven
3. Department of Social medicine, Medical University-Sofia;
4. Department of psychiatry and medical psychology, Medical University, Pleven; Second Psychiatric Clinic, University Hospital "Dr G. Stranski" Pleven;
5. Laboratory of clinical pathology, University Hospital "St. I. Rilski", Medical University, Sofia;
6. Faculty of Pharmacy, Medical University, Pleven; Department of Clinical laboratory, University Hospital "Dr Georgi Stranski" Pleven;

## Abstract

The aim of the study was to evaluate the morphological changes in the liver biopsies from patients with chronic hepatitis C (CHC) and heroin abuse (HA). Material and methods: In the study were included 10 patients with CHC and HA (9 m, 1 f, mean age  $24,2 \pm 3,26$  y) and 36 patients (25 m, 9 f) with no HA and CHC (n=22, mean age  $32,68 \pm 11,41$  y) or chronic hepatitis B (CHB, n=14, mean age  $24,00 \pm 3,66$  y). The diagnosis of chronic hepatitis was put according to standard criteria and liver biopsy was done in all cases. The grading of activity and staging of fibrosis by METAVIR, the presence of steatosis and depletion of glycogen content was evaluated after using HE, V. Gieson, Gomori and PAS stains. Results: In the group of HA patients with CHC were found more often moderate grade of inflammation (A2, 60%) and clinically significant stage of fibrosis (F2, 70%) while in the both groups of non-HA patients with CHC or CHB the prevalences of mild grade of activity (A1, 59% and 50%, respectively) and early stage of fibrosis (F1, 59% and 71%) were predominant. No significant differences were found in the comparison of HA patients with CHC and non-HA control groups regarding the presence of steatosis and decrease of glycogen contents in hepatocytes. In conclusion, our study showed that in liver biopsies of patients with CHC and heroin abuse there were more severe morphological changes including grading and staging of chronic hepatitis compared to the cases with CHC or CHB without history of drug abuse.

**Keywords:** liver biopsy, chronic hepatitis C, heroin abuse.

## Introduction

It is well known that the addiction to heroin is related to a lot of short-term and long-term effects on the health of drug abusers. The main part of the long-term effects are related with the use of contaminated heroin, infected needles, syringes, spoons (1-17). The heroin addicted subjects are the main risk group for infection with hepatitis C virus (HCV). In literature various pathological changes in the livers of heroin abusers have been reported (18-22). They included quantitative and qualitative alterations of cellular organelles, extracellular matrix and hepatic vascular system like vacuole and fatty degeneration, changes in the cellular nucleus, membranes or intracellular content of glycogen, inflammation, fibrosis/cirrhosis, dysplasia, amyloidosis. All of them can be resulted by the HCV infection, heroin itself, and also by concomitant alcohol abuse, if present. In addition, the intensity of liver morphological changes is related to the duration of misuse. The aim of our study was to evaluate the morphological changes in the liver biopsies from heroin addicted patients with chronic hepatitis C.

## Materials and methods

In the study were included 10 patients with chronic hepatitis C (CHC) and heroin abuse (HA) and 36 patients with no evidence of addiction to any psychoactive substances and CHC (n=22) or chronic hepatitis B (CHB, n=14) as controls. The diagnosis of chronic hepatitis was put according to standard criteria and liver biopsy was done in all cases. The morphological changes in liver samples were investigated through different scoring systems, after routine processing and haematoxilline-eosine (HE),

# УСЛОЖНЕНИЯ НА ДЕБЕЛОЧРЕВНАТА ДИВЕРТИРИКУЛОЗА

Ю. Петков; Д. Стойков; И. Декова; М. Влахова

ОКХВ при I-ва ХК на УМБАЛ „Георги Странски“ - Плевен

За пръв път Morgagni в 1700 год. описва малки торбовидни разширения по лигавицата на дебелото черво, а през 1849 год. Jean Cruveilhier нарича тези дебелочревни мукозни хернирации дивертикули. Всъщност това е навлизане на мукоза и субмукоза на лигавицата през мускулния слой на чревната стена, в зоните на слабост, където пенетрират кръвоносните съдове, като резултат на високото налягане вследствие на перисталтични вълни (от 4,0 до 6,7 kPa) и намалена употреба на храна, богата на фибри. Определяме ги като фалшиви дивертикули ( псевдодивертикули ), поради отсъствие на мускулен слой.

Case през 1915 год. е диференцирал разликата между възпалени и невъзпалени дивертикули. Невъзпалените дивертикули нарича дивертикулоза , а възпалените дивертикулит.

Най-често се засяга сигмоидното черво (42,3%), следва левия колон (27,2%), напречния колон (16,2%) и на четвърто място десния колон (14,4%). Дивертикулите могат да бъдат единични в около 20% и множествени в около 80% според различни автори. Честотата на заболяването е от 5-10% при пациенти под 40год., между 40 и 60 год. достига до 30%, а между 60 и 85 год. е от 50 до 66%.

Неусложнените дивертикули или възпалените, но без перфорация са приоритет на лечение от гастроентеролозите. Те наричат това състояние дивертикулозна болест. Дивертикулите с възпаление и перфорация са 15-25%. Най-често перфорират в коремната кухина, мезоколона или образуват фистули с тънко черво, никочен мехур , уретер и влагалище. Клиничната симптоматика на перфорациите се изявява с болки в долния ляв квадрант, дефанс на коремната стена, палпаторно болезнена туморна формация, пневматурия или изтичане на фекулентно съдържание от влагалището, придружени с интоксикация. Острото кървене е често усложнение на дивертикулозата от 5-15%. Проявява се с масивно ректално кървене без коремни симптоматика.

## ЦЕЛ

Да се представи и анализира опита от хирургичното лечение на пациенти с усложнени форми на дебелочревната дивертикулоза.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Направен е ретроспективен анализ за период от пет години (2005-2009) в I-ва Хирургична клиника в ОКХВ при УМБАЛ-„Георги Странски“-Плевен където са лекувани 10789 пациенти. Извършени са 9594 (88,94%) оперативни интервенции. Починали са 238 (2,21%), оперирани и неоперирани. През този период в ГДО са осъществени 1669 ендоскопски изследвания на дебело черво (PPC,CC,ФКС) на хоспитализирани болни в планов и спешен порядък. От тях с дивертикулоза на дебелото черво са били 128 (7,67%), 20 са с кървене в хода на изследването. Таблица 1.

година	Кървящи дивертикули	Дивертикулоза на дебело черво	Общо брой PPC, CC, ФКС
2005	4	25	345
2006	2	26	356

## КЛИНИКО-ЕПИДЕМИОЛОГИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЗЛОКАЧЕСТВЕНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ХРАНОСМИЛАТЕЛНАТА СИСТЕМА

Н. Наумовски<sup>1</sup>, Д. Любомирова<sup>1</sup>, Е. Стойкова<sup>1</sup>, И. Лалев<sup>2</sup>, М. Влахова<sup>2</sup>,  
Е. Икономова<sup>2</sup>, И. Маринова<sup>1</sup>

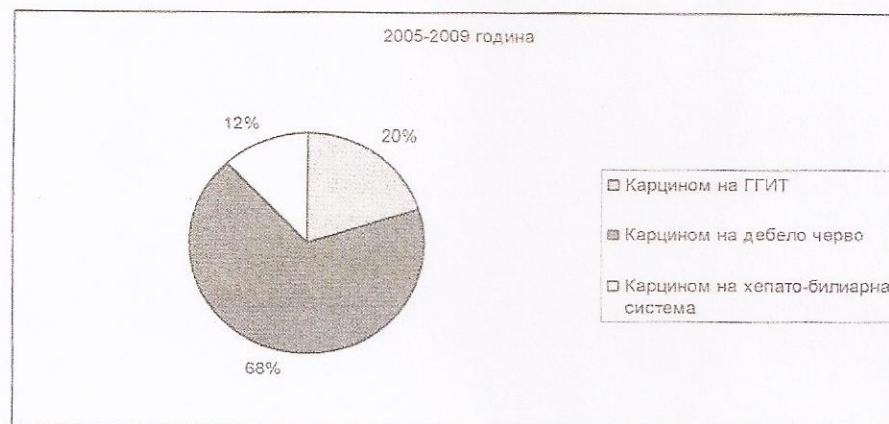
<sup>1</sup> Клиника по гастроентерология и хепатология; <sup>2</sup> Гастродиагностично отделение.  
УМБАЛ „Д-р Г. Странски” - Плевен

**Въведение.** Злокачествените заболявания на храносмилателната система най-често са с бърза прогресия и в повечето случаи с лоша прогноза. Ранната диагноза увеличава шансовете на болния за по-добри далечни резултати. Честотата на неопластичните заболявания е най-висока в индустриски-развитите страни (САЩ, Канада, Западна Европа). Това е свързано със стила на живот и най-вече с хранителните навици.

**Цел.** Да се извърши епидемологична характеристика на най-често срещаните злокачествените заболявания на храносмилателната и хепатобилиарната система за периода 2005-2009 година при пациенти, лекувани в клиниката по Гастроентерология при УМБАЛ „Д-р Г. Странски” гр. Плевен.

**Материал и методи.** За целта е направен ретроспективен анализ при болни с малигнени заболявания на ГИТ за периода 2005-2009 година, лекувани в клиниката по Гастроентерология при УМБАЛ „Д-р Г. Странски” гр. Плевен. За посочения период в клиниката са преминали 159 болни със злокачествено заболяване на ГИТ. Заболяването е верифицирано чрез подробно снета анамнеза, клинична картина, ендоскопски и хистоморфологично в 100%, а при някои болни и интраоперативно.

**Резултати.** Разпределението на болните според диагнозата е представено на *фиг. 1*: 108 случая (68%) с рак на дебелото черво, 32 случая (20%) – с рак на ГИТ, 19 случая (12%) – с рак на хепато-билиарната система.



*Фиг. 1. Съотношение на малигнените заболявания на ГИТ*

Данните от проведеното клинико-епидемологично проучване, сочат, че като цяло злокачествените заболявания на храносмилателната система прогресивно нарастват, за сметка на карцинома на дебелото черво, в частност

## РЕФЛУКСНАТА БОЛЕСТ – С ТОЛКОВА МНОГО ЛИЦА

М. Влахова<sup>1</sup>, Д. Любомирова<sup>2</sup>, И. Лалев<sup>1</sup>, Е. Икономова<sup>1</sup>, Н. Наумовски<sup>2</sup>,  
И. Маринова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> - Гастродиагностично отделение, <sup>2</sup> - Клиника по гастроентерология и хепатология, УМБАЛ „Д-р Г. Странски” - Плевен

**Ключови думи:** гастроезофагеална рефлуксна болест, качество на живот

**Въведение.** Гастроезофагеалната рефлуксна болест (ГЕРБ) е заболяващо състояние, което се характеризира с появява на клинични симптоми, предизвикани от рефлукс на стомашно съдържимо към хранопровода. Те нарушават физически, социалния и емоционалния комфорт на засегнатите, влошават значително качеството им на живот.

Клиничната картина на ГЕРБ включва типични, атипични симптоми и усложнения.

Типични езофагеални симптоми са: heartburn/чувство за пареща болка в гръдената кост, започваща от епигастриума и отиваща към гърлото и ректалната област (кисела или горчива). Те се появяват два или повече пъти седмично и се повтарят или персистират 3-6 месеца.

Атипични симптоми са: от страна на сърдечно-съдовата система - нечестива гръден болка, която имитира ангинозната; от страна на дихателната система - нощна кашлица, свиркащо дишане, дрезгавост на гласа.

ГЕРБ причинява или усложнява заболявания, протичащи с обратима дистракция на дихателните пътища; от страна на устната кухина - нарушен сънището, промени по езика; други - анемия, отслабване на тегло. Усложненията са язва, стриктура, Баретов хранопровод, аденохарцином на хранопровода.

**Цели на настоящото проучване са:**

- Да се определи честотата и тежестта на езофагеалните и екстраезофагеалните симптоми при ГЕРБ;
- Да се обективизират лигавичните промени на хранопровода, да се докаже езофагита и да се определи степента му и наличието на усложнения;
- Да се обсъди РБ като социално значимо заболяване.

**Материал и методи.** За период от 24 месеца (м.юни 2008 г. - м.май 2009 г.) в Гастродиагностично отделение (ГДО) на УМБАЛ – Плевен са извършени 3053 фиброгастроскопии (ФГС) на пациенти от 17 до 88 годишна възраст. От тях със заболявания на хранопровода (основни или съпътстващи) са 1168 (38,26%). За класификация на лигавичните промени се използва гастроскопската класификация на Savary – Miller.

## КЛИНИКО-ЕПИДЕМИОЛОГИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ХРОНИЧНИТЕ ЧЕРНОДРОБНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Д. Любомирова<sup>1</sup>, И. Маринова<sup>1</sup>, И. Лалев<sup>2</sup>, Е. Стойкова<sup>1</sup>, Н. Наумовски<sup>1</sup>,

М. Влахова<sup>2</sup>, Е. Икономова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> - Клиника по Гастроентерология и хепатология; <sup>2</sup> - Гастродиагностично отделение, УМБАЛ „Д-р Г. Странски” - Плевен

**Ключови думи:** хронични чернодробни заболявания, клинична характеристика, епидемиология.

**Въведение.** Хроничното чернодробно заболяване (ХЧЗ) в клиничния контекст е болестен процес, засягащ черния дроб, който включва прогресираща деструкция и регенерация на чернодробния паренхим, водещи до формиране на фиброза и цироза. Последното е свързано с нарушаване на многобройните функции на черния дроб/синтетични, депуративни, детоксични и клинична изява на усложненията-портална хипертония, асцит, варици на хранопровода, коагулопатия, нарушена синтеза на плазмени белъци, включване на хепаторенален синдром и хепатална енцефалопатия [1]. Всичките така посочени нарушения на чернодробните функции са показания за хоспитализация, последните две - за специална хоспитализация.

### Цели на настоящето проучване:

1. Да се определи честотата ХЧЗ на фона на преминалите болни в ГЕК за 5-годишен период от време /2005-2009 г./.
2. Да се определи етиологията на ХЧЗ, изискали хоспитализация.
3. Да се определят тенденциите в разпространението на ХЧЗ.

**Материал и методи.** Проведен е ретроспективен анализ при 933 пациенти на възраст между 18 и 84 години с ХЧЗ, хоспитализирани в ГЕК за периода 01. 01. 2005-31.12. 2009 г. Определена е честотата и процентния дял на отделните нозологични единици, както и причините за възникването им.

При всички пациенти диагнозата е поставена на база клинична картина, лабораторни изследвания, включващи ПКК и биохимично изследване на кръв (ACAT, АЛАТ, ГГТ, АФ, серумен билирубин-общ и фракции, серумен белък, серумен албумин, ПТВ, фибриноген, ПКК, урея, креатинин), качествен и количествен анализ на урина, ехографско изследване. [2]

При всички болни с хроничен вирусен хепатит (ХВХ) В и С, подлежащи на лечение по националната програма е извършено серологично изследване на кръв и сляпа чернодробна биопсия.

ПБЦ е доказана чрез изследване на имунологичните маркери.

Ехинококозата на черен дроб е доказана след консултация с паразитолог и провеждане на серологични изследвания на кръв.

**Резултати:** За посоченият 5-годишен период в клиниката по гастроентерология на УМБАЛ, Плевен са хоспитализирани общо 3119 пациента.

## НОСИТЕЛСТВО НА АНТИ HBC TOTAL АНТИТЕЛА ПРИ HBS AG (-) ИНТРАВЕНОЗНИ ХЕРОИНОВИ НАРКОМАНИ

*Д. Любомирова<sup>1</sup>, И. Маринова<sup>1</sup>, П. Йорданова<sup>2</sup>, К. Стойчев<sup>3</sup>, А. Велкова<sup>4</sup>, Ч. Мирчев<sup>5</sup>,  
С. Невати<sup>6</sup>, И. Лалев<sup>7</sup>, М. Влахова<sup>7</sup>*

<sup>1</sup>*Клиника по Гастроентерология, УМБАЛ Плевен; <sup>2</sup>Отделение по Клинична лаборатория,  
УМБАЛ Плевен; <sup>3</sup>Клиника по зависимости, УМБАЛ Плевен; <sup>4</sup>Катедра "Социална и  
превантивна медицина, педагогика и психология"; <sup>5</sup>Асоциация социални и здравни  
инициативи, Плевен; <sup>6</sup>Студент от 6-и медицински курс, МУ- Плевен;  
<sup>7</sup>Гастро диагностично отделение, УМБАЛ Плевен*

Интравенозната хероинова злоупотреба е все още значим и трудно повлияем проблем на съвременното българско общество. Според последния доклад на центъра за мониторинг на наркоманията от 2011 г. проблемно употребяващите наркотици в България са 31 316. 85 % от търсещите лечение са зависимите към хероин. Отчита се 3-4кратно увеличаване на относителнияят дял на лицата, употребявали наркотик повече от 5 години в сравнение с 2001 г.(1)

Обобщените резултати от множество системни анализи показват, че през 2007 г. около 16 млн. души в света са си инжектирали наркотици/варирайки между 11-21 млн.(2). Хероиновата злоупотреба остава на първо място по причинени здравни и социални щети и в световен мащаб (3,4).

Множество проучвания ин виво и ин витро показват, че хероинът самостоятелно уврежда всички хепатоцитни оргaneli, което след различно дълъг период от време довежда до функционална недостатъчност и изява на хронично чернодробно заболяване. (5-11)

Интравенозно злоупотребяващите са изложени на сериозен риск от множество кръвно-преносими инфекции, най-честата от които е хроничният вирусен хепатит C. Най-новите данни показват, че повече от интравенозните наркомани са заразени с HCV, в сравнение с HIV.(2) При проучване, проведено сред повече от 1200 лица в Националния център по наркомании през 2010 г. около 62 % са анти HCV +/- лица. Положителни за HBsAg са около 3% от изследваните лица.(1)

Около 80 % от индивидите, експонирани на HCV инфекция развиват хроничен хепатит и 3-11 % от хората с хронична HCV инфекция ще развият чернодробна цироза в следващите 20 години, с асоцииран риск от чернодробна недостатъчност и първичен

чернодробен рак. (12, 13)

Точната частота и очакваните в бъдеще последици по отношение на хроничната хепатит B вирусна инфекция у интравенозните наркомани са неясни.

HBV инфекцията се отличава с висока контагиозност при парентерално, сексуално и вертикално (перинатално) пренасяне(14). Скорошен доклад върху глобалната епидемиология на хепатит B и хепатит C при интравенозни наркомани, представящ данни от 77 страни оценява, че на фона на около 350 млн. души хронично заразени с хепатит B в света, около 1,2 млн. са HBs Ag позитивните и около 6,4 млн. са анти - HBc положителни наркомани (2). При голяма част от HBs Ag негативните и анти-HBc позитивни лица се открива и HBV ДНК в серума и хепатоцитите, което дефинира понятието скрита хепатит B вирусна инфекция (14). В случая може да се касае за хронична инфекция с ниска степен на репликация, но може да бъде и такава с висока степен на репликация и висока контагиозност. Множество проучвания в цял свят търсят значението на окултната хепатит B вирусна инфекция и откриват сигнификантна връзка между наличието на такава и частотата на първичен чернодробен рак, вирусна реактивизация след имуносупресия, както и възможността за трансмисия на вируса при трансплантиация и хемотрансфузия гори при ниска степен на репликация.(15-22)

### Цели:

1. Да даде по-точна характеристика на серологичния статус на активно употребявалите/употребяващи интравенозно хероин по отношение на хроничната хепатит B вирусна инфекция.

2. Да определи има ли сигнификантна разлика в частотата на анти HBc total антитела при интравенозните хероино-

**СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА ТЕРАПЕВТИЧНАТА ЕФИКАСНОСТ  
И РАЗХОДНАТА ЕФЕКТИВНОСТ НА РЕКОМБИНАНТНИТЕ  
ИНСУЛИНОВИ АНАЛОЗИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАХАРЕН ДИАБЕТ**

*T. Веков, Д. Цанова, М. Драганова, М. Влахова*

*Медицински университет – Плевен*

**A COMPARATIVE ANALYSIS OF THE THERAPEUTIC EFFICIENCY  
AND COST-EFFECTIVENESS OF RECOMBINANT INSULIN ANALOGUES  
FOR THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS**

*T. Vekov, D. Tsanova, M. Draganova, M. Vlahova*

*Medical University – Pleven*

**Резюме.** Представено е моделиране на данни за бъдещи здравни ползи и разходи след края на клиничните изпитвания чрез стохастичен микросимулационен модел ECHO-T2DM. В модела са включени всички възможни здравни състояния, отразяващи хода на заболяването, и са предвидени всички вероятности за преход от едно здравно състояние в друго. Входящите данни в модела са базирани на терапевтичните резултати, регистрирани в пет многоцентрови, рандомизирани, контролирани, открити клинични изпитвания, с продължителност 26 и 52 седмици, включващи общо 2408 пациенти със захарен диабет (DM) (548 пациенти с T1DM и 1860 пациенти с T2DM). Първичната крайна точка във всички клинични изпитвания е средната промяна на нивото на гликерирания хемоглобин ( $HbA1c$ ). Вторичните крайни точки включват плазмена глюкоза на гладно и постпрандиална плазмена глюкоза. Времевият хоризонт на модела е до живот. Разходите и ползите са дисконтираны с 3,5% годишно. Избраната перспектива е гледната точка на третата страна платец. Моделирането е извършено с помощта на софтуерен продукт TreeAgePro Healthcare. Проведени са анализ СЕА и косвено сравнение, базирано на мрежсов метаанализ. Изчислено е инкременталното съотношение на допълнителни разходи и допълнителни здравни ползи на изследваните рекомбинантни инсулинови аналоги. За оценяване на несигурността са използвани детерминистичен и вероятностен анализ на чувствителността. Въз основа на анализа и изгответния модел могат да се направят изводите, че в групата на рекомбинантните инсулинови аналоги *insulin degludec/insulin aspart* доминира *insulin glargine* и *insulin detemir* в комбинация с *insulin aspart* с подобрена терапевтична и разходна ефективност. *Insulin degludec/insulin aspart* и *insulin glargine* са разходно ефективни терапии в сравнение с бифазния *insulin aspart 30*, защото съотношението на допълнителните разходи и допълнителните здравни ползи има стойност, която е значително под прага за разходна ефективност. *Insulin detemir* в комбинация с *insulin aspart* не е разходно ефективна терапия в сравнение с *insulin glargine*, въпреки демонстрираната подобрена терапевтична ефикасност, поради твърде високата цена за годишна терапия.

**Ключови думи:** захарен диабет/лечениe, рекомбинантни инсулинови аналоги/терапевтична ефикасност, ефективност на разходите

**Abstract.** Modelling of data on future health benefits and costs after the end of clinical trials ECHO-T2DM using the stochastic microsimulation model is presented. The model included all possible health conditions, reflecting the course of the disease, and provides all the probabilities of transition from one health condition to another. Input data in the model are based on therapeutic results recorded in five multicentre, randomized, controlled, open-label clinical trials, lasting 26 and 52 weeks, including a total of 2408 patients

*with diabetes mellitus (DM) (548 patients with T1DM and 1860 patients with T2DM). The primary endpoint in all clinical trials was the mean change in the glycated haemoglobin (HbA1c) level. Secondary endpoints included fasting plasma glucose and postprandial plasma glucose. The time horizon of the model was lifetime. Costs and benefits are discounted with 3.5% per annum. The chosen perspective was the point of view of the payer. The modelling was performed using the TreeAgePro Healthcare software product. CEA analysis and indirect comparison based on network meta-analysis were performed. The incremental ratio of additional costs and additional health benefits of the studied recombinant insulin analogues was calculated. Deterministic and probabilistic sensitivity analyses were used to assess uncertainty. Based on the analysis and the prepared model, it can be concluded that the group of recombinant insulin analogues insulin degludec/insulin aspart is dominated by insulin glargine and insulin detemir in combination with insulin aspart with improved therapeutic and cost-effectiveness. Insulin degludec/insulin aspart and insulin glargine are cost-effective therapies compared to biphasic insulin aspart 30 because the cost-benefit ratio has a value that is significantly below the cost-effectiveness threshold. Insulin detemir in combination with insulin aspart is not a cost-effective therapy compared to insulin glargine despite the demonstrated improved therapeutic efficacy due to the high cost of annual therapy.*

**Key words:** diabetes mellitus, treatment, recombinant insulin analogues, therapeutic efficacy, cost-effectiveness

## ВЪВЕДЕНИЕ

Захарният диабет е метаболитно заболяване, което се характеризира с хипергликемия в резултат от нарушение в инсулиновата секреция, в инсулиновото действие или в двете заедно.

Заболяването е хронично и се нуждае от непрекъснати здравни грижи и мотивираното участие на пациентите, за да се предотвратят острите усложнения и да се намали рисъкът от дългосрочните усложнения [1].

Захарният диабет тип 2 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) представлява 90% от заболяемостта от диабет, като броят на пациентите нараства драматично в световен мащаб. Заболяването започва с инсулинова резистентност и с неговото напредване може да се развият и нарушения в инсулиновата секреция [2].

Най-честата причина за появя на заболяването е комбинация от повишено телесно тегло и недостатъчно физически упражнения.

В България предполагаемият общ брой на пациентите със захарен диабет през 2016 г. е около 600 хил. човека (9,8% от населението над 18-годишна възраст), като приблизително 430 хил. пациенти (75%) са с диагностицирано заболяване. Анализът на динамиката в разпространението на заболяването в нашата страна показва нарастване от 5,09% през 2010 г. до 7,1% през 2016 г. Следователно средногодишният брой на

диагностицираните пациенти нараства с 25 хил. човека [4].

През 2019 г. очакваният брой диагностицирани пациенти с диабет е 519 000, следователно регистрираната болестност е 7,3% от общата популация, а средногодишната заболяемост е 0,32%.

Наличните епидемиологични данни обосновават социалната значимост на заболяването и непрекъснато увеличаващите се публични разходи за лечението му.

Съвременното лечение на T2DM включва приложението на бифазни рекомбинантни инсулинови аналоги като insulin degludec (IDeg)/insulin aspart (IAsp), insulin glargine (IGla), бифазен insulin aspart 30 (BIAsp 30) и insulin detemir (IDet)/insulin aspart (IAsp).

IDeg/IAsp се свързват специфично с рецептора на човешкия инсулин и водят до същите фармакологични ефекти като човешки инсулини. Понижаващото кръвната захар действие на инсулина се дължи на улесненото навлизане на глюкозата в мускулните и мастните клетки след свързването на инсулина с рецепторите на тези клетки и единовременно потискане на освобождаването на глюкоза от черния дроб. Фармакодинамичният ефект на IDeg/IAsp е отчетливо разделен за двета компонента и полученият профил на действие отразява отделните компоненти – бързодействащия IAsp и бавнодействащия базален компонент IDeg. IAsp

**ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ**  
**ORIGINAL ARTICLES**

**PD-1 ИНХИБИТОРИ В КОМБИНАЦИЯ С VEGF ИНХИБИТОРИ  
ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С МЕТАСТАТИЧЕН  
ХЕПАТОЦЕЛУЛАРЕН КАРЦИНОМ – ИКОНОМИЧЕСКИ АНАЛИЗ**

**Т. Веков, М. Драганова, Н. Велева, М. Влахова**  
Медицински университет – Плевен

**Резюме.** Целта на изследването е да се извърши моделиране на локални данни за разходи и здравни ползи на алтернативните здравни технологии за лечение на пациенти с метастатичен хепатоцелуларен карцином (mHCC). Входящите данни в модела са измерените и оценени клинични крайни точки в рандомизираното многоцентрово клинично изпитване IMbrave 150. Моделирането на данни за бъдещи здравни ползи и разходи след края на клиничните изпитвания е чрез модел на Марков с две здравни и едно абсорбиращо състояние. Входящите данни в модела са първичните и вторичните крайни точки в рандомизираните многоцентрови изпитвания, идентифицирани и измерени като обща преживяемост, преживяемост без прогресиране на заболяването, ниво на обективен отговор, време до прогресиране на заболяването, продължителност на отговора, нежелани събития. Времевият хоризонт на модела е до живот. Разходите и ползите са дисконтирани с 3,5% годишно. Избраната перспектива е гледната точка на третата страна платец. Моделирането е извършено с помощта на софтуерен продукт Tree Age Pro Healthcare. Проведеният анализ разход/ефективност включва изчисляване на инкременталното съотношение на допълнителните разходи и допълнителните здравни ползи на изследваните алтернативни терапии. За оценка на несигурността са използвани детерминистичен и вероятностен анализ на чувствителността. В заключение може да се каже, че atezolizumab в комбинация с bevacizumab не е разходно ефективно лечение в сравнение със sorafenib въпреки демонстрираното терапевтично превъзходство, поради твърде високата цена за терапевтичен курс. При провеждане на вероятностен анализ на чувствителността се установи вероятност от 18% atezolizumab/bevacizumab да е разходно ефективна терапия в сравнение със sorafenib. За постигане на прага за ефективност на разходите

е необходимо притежателят на разрешителното за употреба на atezolizumab и bevacizumab да намали цената за терапевтичен курс най-малко с 27%.

**Ключови думи:** метастатичен хепатоцелуларен карцином/терапия, алтернативни здравни технологии, atezolizumab/bevacizumab, sorafenib, анализ разход/ефективност

**PD-1 INHIBITORS IN COMBINATION WITH VEGF  
WITH INHIBITORS FOR TREATMENT OF PATIENTS  
WITH METASTATIC HEPATOCELLULAR CARCINOMA:  
AN ECONOMIC ANALYSIS**

**T. Vekov, M. Draganova, N. Veleva, M. Vlahova**

*Medical University – Plevens*

**Abstract.** The aim of the study was to model local cost-benefit data of alternative health technologies for the treatment of patients with metastatic hepatocellular carcinoma (mHCC). The input data to the model were the measured and evaluated clinical endpoints in the randomized multicenter clinical trial IMbrave 150. Modeling data for future health benefits and costs after the end of clinical trials using the Markov model with two health states and one absorbing state took place. Input data in the model were the primary and secondary endpoints in randomized multicenter trials identified and measured as overall survival, progression-free survival, level of objective response, time to disease progression, response duration, and adverse events. The time horizon of the model was lifetime. Costs and benefits were discounted at 3.5% per annum. The chosen perspective was the point of view of the payer. The modeling was performed using the Tree Age Pro Healthcare software product. The conducted cost/effectiveness analysis included calculation of the incremental ratio of the additional costs and the additional health benefits of the studied alternative therapies. Deterministic and probabilistic sensitivity analyses were used to assess uncertainty. In conclusion, atezolizumab in combination with bevacizumab is not a cost-effective treatment compared to sorafenib despite the demonstrated therapeutic superiority due to the very high cost of a therapeutic course. A probabilistic sensitivity analysis revealed an 18% chance that atezolizumab/bevacizumab was a cost-effective therapy compared to sorafenib. To achieve the cost-effectiveness threshold, the marketing authorization holder of atezolizumab and bevacizumab needs to reduce the cost of a therapeutic course by at least 27%.

**Key words:** *metastatic hepatocellular carcinoma/therapy, alternative health technologies, atezolizumab/bevacizumab, sorafenib, cost-effectiveness analysis*

В. Александров, Р. Радев, Н. Маринчев,  
С. Илиев, Н. Тоцев, Ф. Янев, М. Влахова

# ОСТЪР ПАНКРЕАТИТ

АРТИК-2001

# **Аспекти на приложението на ERCP (ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография) при оствър панкреатит**

В 40 % от случаите оствър панкреатит се развива при мигриращ или инклавиран конкремент в холедоха и папилата, който причинява временна или персистираща обструкция на ампула Фатери с последващ рефлукс на жълчен сок в панкреасния канал.

Най-точният метод за диагностика на острая билиарен панкреатит е ендоскопската ретроградна холангиопанкреатография (ЕРХП). Тя се съчетава винаги с папилосфинктеротомия и екстракция на конкремента, с което се осигурява спешен ендоскопски билиарен дренаж.

ЕРХП е комбиниран ендоскопски и рентгенологичен метод за визуализиране на жълчните пътища и панкреасния канал. За осъществяването ѝ са необходими:

- Дуоденоскоп със странична оптика;
- Катетър, който се вкарва през ампула Фатери за селективно канюлиране на жълчните пътища и панкреасния канал;
- 60 % водноразтворимо рентгеноконтрастно вещество за изобразяване на билиарното дърво (20–30 мл) и панкреасния канал (3–5 мл).

Индикации за извършване на ЕРХП:

1. Оствър едематозен панкреатит – за оценка на изменениета в жълчната система (холедохолитиаза, промени в сфинктера на

Под редакцията на проф. Захарий Костев  
и докт. Искрен Конев

# ПЕРВА ГРУПА

ЗА

# СЪДЪДИТЕЛСТВО

ВТОРА ЧАСТ

Червя  
Гастрооад  
Живчева - превъзга

Иван Салкуеджев - БОД Кюстендил - 2001

## ИНСТРУМЕНТАЛНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА ПАНКРЕАСА

М.Влахова, Ф.Янев, И.Лалев - Плевен

### A/ Конвенционални рентгенови методи:

Обзорната графия на корема в условия на естествено контрастиране е с ограничена диагностична стойност. При оствър панкреатит могат да бъдат установени дилатирани чревни бримки, подредени вертикално хидроаерични сенки, плеврален излив. При хроничен панкреатит се установяват калцификати.

**Б/Абдоминалната ехография** е безвреден, безболезнен, без контраиндикации и независим от състоянието на болния метод, с голяма информативна стойност. Изследването на панкреаса представлява предизвикателство за ултразвуковата диагностика. Това се обуславя от факта, че той е разположен сред ретроперитонеалната мастна и фиброзна тъкан и е заобиколен от кухи органи /стомах, дуоденум, колон/, което влошава значително преминаването на ултразвуковите вълни. Ехографията се извършва след антигазообразуваща подготовка, на гладно или след прием на 500-1000 мл. течност за превръщане на стомаха в акустичен прозорец. Полученият образ не е специфичен, но може да потвърди съществуването на патология и евентуални усложнения. Диагностичната стойност на изследването е различна при различните панкреасни заболявания, както и за процеси с локализация в различните части на жлезата - глава, тяло, опашка.

Ехографски панкреаст се изобразява в ъгъла, образуван от левия лоб на черния дроб и големите кръвоносни съдове -v.cava inferior и коремна аорта. При напречно скениране основен ориентир е v.lienalis , която върви по дорзалната повърхност на тялото и опашката му.

*Ехографските критерии за нормален панкреас са:*

1. Форма- «запетая», «лента», «гира», «подкова», «кифла».
2. Размери - предно-заден - глава 2,5 +- 0,5 см ; тяло 1,5+- 0,5 см ; опашка 2 +- 0,5 см.
3. Гладки и ясни очертания, добре отграничени от околните структури.
4. Хомогенна структура - с еднаква или малко по-висока ехогенност в сравнение с черния дроб.
5. Видим, неразширен панкреасен канал с диаметър: до 2 мм
6. Липса на компресия върху съседни органи и съдове.

**Нормалният ехографски образ не отхвърля панкреасна патология!!!**

**Най-често наблюдавани ехографски промени при:**

#### I.Оствър панкреатит :

- увеличени размери-дифузно или сегментно
- понижена ехогенност
- течни / аехогенни / зони в и извън панкреаса, представляващи хеморагии, некроза, излив на възпалителен ексудат
- главен панкреасен канал-стеснен,често прекъснат
- компресия на венозни съдове
- разширени жълчни канали
- асцит

# ВИДЕОКАПСУЛНА ЕНДОСКОПИЯ

Маргарита Влахова, Мими Робертова Маринова,  
Горан Сарафилоски, Тони Веков

Медицински университет – Плевен, България

## Резюме

Видеокапсулната ендоскопия е иновативна диагностична процедура за изследване на стомашно-чревния тракт, насочена главно към изучаване на тънките черва. Тя е неинвазивен, прецизен, безболезнен, метод, даващ възможност за бърз и атравматичен оглед на гастроинтестиналния тракт. Въвеждането ѝ в клиничната практика прави революция в диагностиката и лечението на различни заболявания на тънките черва, защото позволява директно визуализиране на лигавицата на тази недостъпна част от стомашно-чревния тракт. Изследването представлява поглъщане на малка капсула с максимална дължина 2.6 см, състояща се от видеокамера и светлинен източник. Тя се движи в храносмилателния тракт пасивно, чрез физиологичната перисталтика и се екстрагира за 14-16 часа. Най-честите индикации за приложението ѝ са неясно гастроинтестинално кървене, подозрения за тумори на тънки черва, болест на Крон, необяснима желязодефицитна анемия, хронична коремна болка с неясна етиология.

**Ключови думи:** видеокапсулна ендоскопия, иновативна процедура, гастроинтестинален тракт, тънки черва, болест на Крон.

В процес на публикуване.

# VIDEOCAPSULE ENDOSCOPY

Margarita Vlahova, Mimi Robertova Marinova, Goran Sarafiloski, Toni Vekov

Medical University – Pleven, Bulgaria

## Abstract:

Video capsule endoscopy is an innovative diagnostic procedure for examining the gastrointestinal tract, used primarily at studying the small intestine. It is a non-invasive, precise, painless method that allows quick and atraumatic examination of the gastrointestinal tract. Its introduction in clinical practice revolutionizes the diagnosis and treatment of various diseases of the small intestine, because it allows direct visualization of the mucosa of this inaccessible part of the gastrointestinal tract. The investigation involves swallowing a small capsule with a maximum

## **Еозинофилен езофагит при възрастни**

Мими Робертова Маринова, Маргарита Влахова,  
Горан Сарафилоски, Тони Веков

Медицински университет – Плевен, България

### **Резюме:**

Еозинофилният езофагит (EoE) е хронично имуномедирано заболяване, засягащо възрастни и деца. През последното десетилетие честотата му се увеличава, заедно с тази на други заболявания с алергична генеза. Освен атопията, роля в патогенезата на заболяването имат редица условия на външната среда, генетични и имунологични фактори. Клиничната картина на EoE при възрастни се изявява с дисфагия и болусна обструкция, както и със симптоми, характерни за рефлуксна болест. При деца заболяването протича неспецифично, но понякога може да доведе до забавяне в растежа и развитието. За потвърждаване на заболяването е необходимо провеждане на ендоскопия на хранопровода с множество щипкови биопсии, доказващи хистологично еозинофилна инфильтрация на мукозата. Лечението при пациентите с EoE цели постигане на клинична и хистологична ремисия, превенция на потенциалните усложнения и подобряване качеството на живот. Терапевтичният подход при EoE е диетичен, фармакологичен и ендоскопски.

**Ключови думи:** еозинофилен езофагит, патогенеза, клична картина, усложнения, лечение

## **Eosinophilic esophagitis in adults**

Mimi Robertova Marinova, Margarita Vlahova, Goran Sarafiloski, Toni Vekov

Medical University – Pleven, Bulgaria

### **Abstract:**

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic immunomediated disease affecting both adults and children. Over the last decade, its frequency has increased, along with that of other diseases with allergic origin. In addition to atopy, a number of environmental conditions, genetic and immunological factors play role in the pathogenesis of the disease. The clinical presentation of EoE in adults is manifested by dysphagia and bolus obstruction, as well as symptoms characteristic of reflux disease. The symptoms of EoE in children are frequently nonspecific, rarely it can present with growth failure or failure to thrive. For the diagnostics it is necessary to perform upper endoscopy with multiple pinch biopsies from the esophageal mucosa, to histologically prove eosinophilic infiltration. Treatment in patients with EoE aims to achieve clinical and histological remission, prevent potential complications and improve quality of life. The therapeutic approach in EoE is dietary, pharmacological and endoscopic.

**Key words:** Eosinophilic esophagitis, pathogenesis, clinical presentation, complications, treatment

В процес на публикуване.