Официален орган на Българското Дружество по Белодробни Болести

Thoracic Торакална Medicine Медицина

Official Journal of the Bulgarian Respiratory Society



ПОДОБРЯВАНЕ НА ОБУЧЕНИЕТО ПО БЕЛОДРОБНИ БОЛЕСТИ И КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА ЧРЕЗ 3D ПРИНТИРАНЕ – ИНОВАЦИИ, ПРИЛОЖЕНИЯ И БЪДЕЩИ НАСОКИ

ENHANCING RESPIRATORY EDUCATION AND CLINICAL PRACTICE THROUGH 3D PRINTING – INNOVATIONS, APPLICATIONS, AND FUTURE DIRECTIONS

МИКРОБИОМ ПРИ ПАЦИЕНТИ С КАРЦИНОМ НА БЕЛИЯ ДРОБ – ЧАСТ 1

MICROBIOME IN PATIENTS WITH LUNG CARCINOMA – PART 1

ТОРАКАЛНА ЕХОГРАФИЯ И ЕХОГРАФСКИ-КОНТРОЛИРАНИ ИНТЕРВЕНЦИИ В ДИАГНОСТИЧНИЯ ПРОЦЕС ПРИ ПЛЕВРАЛНИ ЛЕЗИИ

THORACIC ULTRASOUND EXAMINATION AND ULTRASOUND-CONTROLLED INTERVENTIONS IN THE DIAGNOSTIC PROCESS IN PLEURAL LESIONS

ОЦЕНКА НА ПРИДЪРЖАНЕТО КЪМ ИНХАЛАТОРНАТА ТЕРАПИЯ НА ПАЦИЕНТИ С ХОББ В БЪЛГАРИЯ

ASSESSMENT OF ADHERENCE TO INHALED THERAPY IN BULGARIAN COPD PATIENTS

печатно издание: **ISSN 1313-9827** / онлайн издание: **ISSN 3033-0165**

Том XIII / 2024 / Брой 4
Volume XIII / 2024 / Issue 4

БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО БЕЛОДРОБНИ БОЛЕСТИ

Chiesi



87 микрограма beclometasone dipropionate
5 микрограма formoterol fumaratedihydrate
9 микрограма glycopyrronium
Разтвор под налягане за инхалация

172 микрограма beclometasone dipropionate
5 микрограма formoterol fumaratedihydrate
9 микрограма glycopyrronium
Разтвор под налягане за инхалация

Фиксирана тройна комбинация за превенция на средно тежки и тежки екзацербации при пациенти с Астма[1,2]

Двукратен дневен прием в познато pMDI устройство за облекчаване на симптомите през деня и нощта, и подобряване на белодробната функция[1,2,5]

Extrafine частици със среден аеродинамичен размер на масата MMAD<2 μm, чрез които се постига депозиция в големите и малките дихателни пътища[1,3,4]

Преди да изпишете Trimbow®, моля запознайте се с кратката характеристика на продукта (КХП).
Пълна информация можете да получите от:
Киези България ЕООД
София 1330, ул.Гюешево 83
БЦ „Сердика“, офис 103-105, тел. 02 9201205

ПО ЛЕКАРСКО ПРЕДПИСАНИЕ

Притежател на разрешение за употреба:
Chiesi Pharmaceutici S.p.A. Via Palermo 26/A
43122 Parma, Италия
Рег. № EU/1/17/1208/002
Рег. № EU/1/17/1208/007

BG.TRI.23.03.05
ИАЛ-12125/16-03-2023

От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система: www.bda.bg

Източници:
1. Trimbow, К Х П (https://www.ema.europa.eu)
2. Virchowetal.,Lancet2019;394:1737: 49
3. Singh, D. .Expert opinion on pharmacotherapy, 2018, 19.11: 1279-1287.
4. Singh et al. International journal of chronic obstructive pulmonary disease 2017, 12: 2917.
5. Papi et al. JACI 2021; 262-265.e2



OFEV® (nintedanib) - ПЪРВОТО и ЕДИНСТВЕНО антифибротично лечение, одобрено за 3 терапевтични показания:

- ИДИОПАТИЧНА БЕЛОДРОБНА ФИБРОЗА
- СВЪРЗАНА СЪС СИСТЕМНА СКЛЕРОЗА ИББ*
- ХРОНИЧНИ ФИБРОЗИРАЩИ ИББ С ПРОГРЕСИВЕН ФЕНОТИП.[1]

* ИББ - Интерстициални Белодробни Болести

Избрана информация от КХП OFEV* Ofev 150 mg меки капсули и **Ofev 100 mg** меки капсули. Качествен и количествен състав: Ofev 100 mg меки капсули. Една мека капсула съдържа 100 mg нинтеданиб (nintedanib) (под формата на езилат). Ofev 150 mg меки капсули. Една мека капсула съдържа 150 mg нинтеданиб (nintedanib) (под формата на езилат) **Терапевтични показания:** Ofev е показан при възрастни за лечение на идиопатична белодробна фиброза (ИБФ). Ofev е показан също при възрастни за лечение на други хронични фиброзиращи интерстициални белодробни болести (ИББ) с прогресивен фенотип. Ofev е показан при възрастни за лечение на свързана със системна склероза интерстициална белодробна болест (ССк-свързана ИББ). **Дозировка и начин на приложение**: Препоръчителната доза нинтеданиб е 150 mg два пъти дневно, приложена приблизително през 12 часа. Дневна доза от два пъти по 100 mg се препоръчва за използване само при пациенти, които са показали непоносимост към дневна доза от два пъти по 150 mg. Не трябва да се надвишава препоръчителната дневна доза от 300 mg. **Специални популации**: Пациенти в старческа възраст (≥ 65 год) - като цяло не са наблюдавани разлики в безопасността и ефикасността при пациенти в старческа възраст. Не се налага априориадаптиране на дозата в зависимост от възрастта на пациентите. Бъбречно увреждане. Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Чернодробно увреждане. При пациенти с леко чернодробно увреждане (Child Pugh A) препоръчителната доза Ofev е 100 mg два пъти дневно с интервал приблизително 12 часа. Не се препоръчва лечение с Ofev при пациенти с умерено (Child PughB) и тежко (Child PughC) чернодробно увреждане. **Противопоказания:** Бременност. Свръхчувствителност към нинтеданиб, фъстъци или соя, или към някое от помощните вещества. **Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:** Стомашно-чревни нарушения Диария: Диария е най-честата стомашно-чревна нежелана реакция, съобщена при 62,4% спрямо 18,4% от пациентите, лекувани съответно с Ofev и плацебо в проучването INPULSIS. Пациентите трябва да бъдат лекувани при първите прояви с адекватно хидратиране и антидиарични лекарствени продукти, като лоперамид, като може да се наложи прекратяване на лечението. Лечението с Ofev може да се поднови с намалена доза (100 mg два пъти дневно) или с цялата доза (150 mg доза два пъти дневно). Гадене и повръщане: Често съобщавани нежелани реакции от страна на стомашно-чревния тракт са гадене и повръщане.При повечето пациенти с гадене и повръщане събитието е леко до умерено. **Чернодробна функция:** Не са проучени безопасността и ефикасността на Ofev при пациенти с умерено (Child PughB) или тежко (Child PughC) чернодробно увреждане. По тази причина не се препоръчва лечение с Ofev при такива пациенти. Повишенията на чернодробните ензими (ALT, AST, алкална фосфатаза (ALKP) в кръвта,гамаглутамилтрансфераза (GGT)) и билирубина в повечето случаи са обратими след намаляване на дозата или прекъсване на лечението. Ако се установи повишаване на трансаминазите (AST или ALT)> 3 пъти ГГН, препоръчително е да се намали дозата или да се прекрати лечението с Ofev. **Бъбречна функция:** В случай на бъбречно увреждане/ бъбречна недостатъчност, трябва да се обмисли корекция на терапията. Кръвоизлив: Потискането на рецепторите на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGFR) може да е свързано с повишен риск от кървене. Пациентите с известен риск за кървене, включително пациентите с наследствено предразположение към кървене или пациентите, които получават антикоагулантно лечение цяла доза, не са включени в проучванията. Тези пациенти трябва да бъдат лекувани с Ofev само ако очакваната полза превишава потенциалния риск. Артериални тромбоемболични събития: Пациентите с анамнеза за скорошен инфаркт на миокарда или инсулт са били изключени от изпитванията. Бъдете внимателни, когато лекувате пациенти с по-висок сърдечносъдов риск, включително известна исхемична болест на сърцето. Венозна тромбоемболия: Не се наблюдава повишен риск от венозна тромбоемболия при лекуваните с нинтеданиб пациенти. Перфорации на стомашно-чревния тракт: Необходимо е особено внимание, когато се лекуват пациенти с предходна коремна операция, анамнеза за пептична язва, дивертикулна болест или получаващи съпътстващи кортикостероиди или НСПВС. Лечението с Ofev трябва да се започва най-малко 4 седмици след коремна операция. Хипертония: Прилагането на Ofev може да повиши кръвното налягане. Системното кръвно налягане трябва да се измерва периодично и според клиничните показания. **Бременност**: Няма информация относно употребата на Ofev при бременни жени, но предклиничните проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност на това активно вещество. Ако пациентката забременее по време на приема на Ofev, лечението трябва да се преустанови и тя трябва да бъде информирана за потенциалния риск за плода. **Кърмене:** Няма информация за екскрецията на нинтеданиб и неговите метаболити в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Ofev. **Фертилитет:** На база на предклиничните проучвания няма данни за нарушение на фертилитета при мъжки животни. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини: Ofev повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да бъдат внимателни, когато шофират или използват машини по време на лечението си с Ofev. **Нежелани лекарствени реакции**: Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции, свързани с употребата на нинтеданиб, включват диария, гадене и повръщане, болка в корема, намален апетит, загуба на тегло и повишаване на чернодробните ензими. Диария: В клиничните изпитвания диарията е най-честото събитие, за което се съобщава. При повечето пациенти събитието е с лека до умерена тежест. Повече от две трети от пациентите, които получават диария, съобщават за първа поява през първите три месеца на лечението. При повечето пациенти събитията се овладяват с противодиарийно лечение, намаляване на дозата или прекъсване на лечението. Повишени чернодробни ензими: За повишение на чернодробните ензими се съобщава при 13,6% от лекуваните с нинтеданиб пациенти. Повишенията на чернодробните ензими са обратими и не са свързани с клинично проявено чернодробно заболяване. Предозиране: Няма специфичен антидот или лечение при предозиране на Ofev. В случай на предозиране, лечението трябва да се преустанови и да се предприемат подходящи общи поддържащи мерки. **Срок на годност:** Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. По лекарско предписание. Преди да предпишете OFEV, моля прочетете пълната Кратка характеристика на продукта (КХП), достъпна на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: www.ema.europa.eu. Пълната, актуална КХП може да Ви бъде предоставена и от медицинския представител на Boehringer Ingelheim.

Източници: 1. КХП OFEV

PC-BG-101377

Boehringer Ingelheim

За пълна информация:
Представителство за България Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ о Ко КГ – клон България,
София 1505, Сердика офиси, бул. Ситняково 48, ет.8, тел: 02/ 958 79 98

OFEV® nintedanib

СЪДЪРЖАНИЕ

обзори

ПОДОБРЯВАНЕ НА ОБУЧЕНИЕТО ПО БЕЛОДРОБНИ БОЛЕСТИ И КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА ЧРЕЗ 3D ПРИНТИРАНЕ – ИНОВАЦИИ, ПРИЛОЖЕНИЯ И БЪДЕЩИ НАСОКИ стр. 4
Е. Меков, Л. Николов, Р. Петков

МИКРОБИОМ ПРИ ПАЦИЕНТИ С КАРЦИНОМ НА БЕЛИЯ ДРОБ – ЧАСТ 1 стр. 14
М. Начева-Соколова, Н. Янев, Д. Костадинов

оригинални статии

ТОРАКАЛНА ЕХОГРАФИЯ И ЕХОГРАФСКИ-КОНТРОЛИРАНИ ИНТЕРВЕНЦИИ В ДИАГНОСТИЧНИЯ ПРОЦЕС ПРИ ПЛЕВРАЛНИ ЛЕЗИИ стр. 24
Т. Михалова, Е. Меков, Й. Ямакова, Р. Петков

ОЦЕНКА НА ПРИДЪРЖАНЕТО КЪМ ИНХАЛАТОРНАТА ТЕРАПИЯ НА ПАЦИЕНТИ С ХОББ В БЪЛГАРИЯ стр. 36
В. Пенчева, К. Генов, Т. Тодоров, С. Качешмаров

CONTENTS

ENHANCING RESPIRATORY EDUCATION AND CLINICAL PRACTICE THROUGH 3D PRINTING – INNOVATIONS, APPLICATIONS, AND FUTURE DIRECTIONS p. 4 reviews
E. Mekov, L. Nikolov, R. Petkov

MICROBIOME IN PATIENTS WITH LUNG CARCINOMA – PART 1 p. 14
M. Nacheva-Sokolova, N. Yanev, D. Kostadinov

THORACIC ULTRASOUND EXAMINATION AND ULTRASOUND-CONTROLLED INTERVENTIONS IN THE DIAGNOSTIC PROCESS IN PLEURAL LESIONS p. 24 original articles
T. Mihalova, E. Mekov, Y. Yamakova, R. Petkov

ASSESSMENT OF ADHERENCE TO INHALED THERAPY IN BULGARIAN COPD PATIENTS p. 36
V. Pencheva, K. Genov, T. Todorov, S. Kacheshmarov

Торакална Медицина
Том XIII, бр.4
декември 2024

ПОДОБРЯВАНЕ НА ОБУЧЕНИЕТО ПО БЕЛОДРОБНИ БОЛЕСТИ И КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА ЧРЕЗ 3D ПРИНТИРАНЕ – ИНОВАЦИИ, ПРИЛОЖЕНИЯ И БЪДЕЩИ НАСОКИ

Е. Меков[1], Л. Николов[2], Р. Петков[1]

[1] Катедра по белодробни болести, Медицински факултет, Медицински университет - София
[2] УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ ЕАД

Резюме

Интегрирането на технологията за 3D принтиране в медицинското образование и клиничната практика трансформира респираторните грижи, като предостави нови инструменти за преподаване, симулация и планиране на специфично за пациента лечение. В тази статия се разглеждат последните иновации, практическите приложения и потенциалната бъдеща насока на 3D принтирането в усъвършенстването на респираторното образование и клиничната практика. В нея се подчертават нарастващите доказателства, които подкрепят ефективността на 3D принтираните модели за подобряване на клиничните резултати и обучението на респираторните заболявания.

Ключови думи: 3D принтиране, респираторно обучение, бронхиални стентове, персонализирана медицина, медицинска симулация

reviews
Thoracic Medicine
Volume XIII, Issue 4
December 2024

ENHANCING RESPIRATORY EDUCATION AND CLINICAL PRACTICE THROUGH 3D PRINTING – INNOVATIONS, APPLICATIONS AND FUTURE DIRECTIONS

E. Mekov[1], L. Nikolov[2], R. Petkov[1]

[1] Department of Pulmonary Diseases, Medical Faculty, Medical University - Sofia
[2] UMHAT 'Sv. Ivan Rilski'

Abstract

The integration of 3D printing technology into medical education and clinical practice has transformed respiratory care by providing new tools for teaching, simulation, and patient-specific treatment planning. This article explores the latest innovations, practical applications, and the potential future direction of 3D printing in enhancing respiratory education and clinical practice. It highlights the growing body of evidence that supports the effectiveness of 3D-printed models for improving clinical outcomes and training for respiratory diseases.

Keywords: 3D printing, respiratory education, airway stents, personalized medicine, medical simulation

Торакална Медицина
Том XIII, бр.4
декември 2024

Въведение

3D принтирането, известно още като адитивно производство, променя здравеопазването, като позволява създаването на високо персонализирани и специфични за пациента медицински инструменти, протези и модели въз основа на подробни данни от изображения. В здравеопазването тази технология използва цифрови файлове от компютърна томография, ядрено-магнитен резонанс или други методи за изобразяване, за да конструира триизмерни физически копия на органи, тъкани или медицински изделия. Тези модели осигуряват несравнима прецизност и персонализация, като допринасят за напредъка в диагностичното планиране, хирургичната подготовка и разработването на иновативни стратегии за лечение. През последното десетилетие 3D принтирането разширява приложението си в няколко медицински области, вариращи от ортопедия и кардиология до стоматологични грижи и симулации на органна трансплантация, като се справя със сложните предизвикателства в грижата за пациентите и подобрява резултатите [1].

Целта на тази статия е да разгледа възможностите на 3D принтирането в респираторното обучение и клиничната практика, като се акцентира върху ролята му в медицинското обучение, персонализираното лечение и бъдещите насоки в областта.

Видове 3D принтери

Технологията за 3D принтиране включва различни видове принтери, като всеки от тях използва различни механизми и материали, подходящи за конкретни приложения. Трите най-често използвани вида са стереолитография (SLA), моделиране чрез разтопено отлагане (FDM) и селективно лазерно синтероване (SLS).

SLA принтерите използват UV лазер за втвърдяване на слоеве течна фотополимерна смола, като създават модели с висока резолюция и сложни детайли. Тази техника се използва широко в приложения, изискващи прецизност, като например стоматологични отливки, хирургически модели и анатомични модели за сложни структури. SLA принтерите предлагат висока разделителна способност и възможност за изработване на фини детайли, което ги прави идеални за създаване на сложни медицински модели. Тези принтери произвеждат гладки повърхности, които са особено важни за детайлни приложения като анатомични модели, стентове на дихателните пътища или хирургически модели. Въпреки своите предимства SLA принтерите имат някои ограничения. Използваните материали, като фотополимерна смола, могат да бъдат скъпи, което увеличава общите разходи за производство. Освен това принтираните обекти често имат ограничена издръжливост и здравина, което може да ограничи употребата им в някои функционални приложе-

Introduction

3D printing, also known as additive manufacturing, has transformed healthcare by enabling the creation of highly customized and patient-specific medical tools, prosthetics, and models based on detailed imaging data. In healthcare, this technology uses digital files from CT, MRI, or other imaging modalities to construct three-dimensional, physical replicas of organs, tissues, or medical devices. These models provide unparalleled precision and personalization, contributing to advancements in diagnostic planning, surgical preparation, and the development of innovative treatment strategies. Over the last decade, 3D printing has expanded its application in several medical fields, ranging from orthopedics and cardiology to dental care and organ transplant simulations, addressing complex challenges in patient care and improving outcomes [1].

This article aims to examine the impact of 3D printing in respiratory education and clinical practice, focusing on its role in medical training, personalized treatment, and future advancements in the field.

Types of 3D Printers

3D printing technology encompasses various types of printers, each employing distinct mechanisms and materials suited to specific applications. The three most commonly used types are Stereolithography (SLA), Fused Deposition Modeling (FDM), and Selective Laser Sintering (SLS).

SLA printers use a UV laser to cure layers of liquid photopolymer resin, creating high-resolution models with intricate details. This technique is widely used in applications requiring precision, such as dental molds, surgical guides, and anatomical models for complex structures. SLA printers offer high resolution and the ability to produce fine details, making them ideal for creating intricate medical models. These printers produce smooth surface finishes, which are especially valuable for detailed applications such as anatomical models, airway stents, or surgical guides. Despite their advantages, SLA printers have some limitations. The materials used, such as photopolymer resin, can be expensive, which increases the overall cost of production. Furthermore, the printed objects often have limited durability and strength, which may restrict their use in some functional applications. Post-processing is another drawback, as removing uncured resin and finalizing the printed object requires additional time, effort, and resources.

ния. Друг недостатък е необходимостта от последваща обработка, тъй като отстраняването на невтвърдената смола и финализирането на принтирания обект изискват допълнително време, усилия и ресурси.

Принтерите за моделиране чрез разтопено отлагане (FDM) екструдират термопластични нишки през нагрята дюза, като отлагат материала слой по слой. Този тип е популярен за създаване на прототипи и функционални части като протези и компоненти на медицински устройства. FDM принтерите са достъпни, широко разпространени и съвместими с различни термопластични материали, включително биосъвместими материали. Те произвеждат трайни и здрави обекти, подходящи за функционални тестове, но имат по-ниска разделителна способност в сравнение със SLA и SLS, с видими линии на слоевете, които влошават естетиката. Те са по-малко подходящи за създаване на сложни или деликатни структури.

Принтерите за селективно лазерно синтероване (SLS) използват лазер за сливане на прахообразни материали, като например термопластмаси или метали, в твърди структури. Този метод е идеален за създаване на здрави и издръжливи модели със сложна геометрия. SLS принтерите предлагат висока здравина и издръжливост, което ги прави идеални за импланти и функционални прототипи. Те могат да създават сложни дизайни без поддържащи структури и могат да се използват с различни биосъвместими материали. Въпреки това технологията SLS е скъпа, тъй като оборудването и материали са скъпи. Обработката на праховете и последващата обработка отнемат много време, а принтерите са по-недостъпни за регулярна употреба в сравнение със SLA и FDM.

Кратка история
на 3D принтирането в здравеопазването

3D принтирането се развива бързо от изобретяването си насам, като оказва значително въздействие върху различни области, включително здравеопазването. Технологията води началото си от 1983 г., когато Чък Хъл изобретява първия 3D принтер, използващ SLA. Компанията на Хъл, 3D Systems, е пионер в комерсиализацията на 3D принтирането, а изобретението му полага основите на понататъшния технологичен напредък. Първоначално 3D принтирането е използвано главно за промишлени цели, но с изтичането на патентите и увеличаването на достъпността на технологията приложенията й се разширяват значително, особено в медицината. През 80-те и 90-те години на миналия век допълнителни техники като SLS, разработено от д-р Карл Декард, и FDM, изобретено от Скот Крамп, допълнително увеличават потенциала на 3D принтирането, като позволяват създаването на по-сложни и трайни модели.

Fused Deposition Modeling (FDM) printers extrude thermoplastic filaments through a heated nozzle, depositing the material layer by layer. This type is popular for prototyping and creating functional parts like prosthetics and medical device components. FDM printers are affordable, widely available, and compatible with various thermoplastics, including biocompatible materials. They produce durable and robust prints suitable for functional testing, but have lower resolution compared to SLA and SLS, with visible layer lines that affect aesthetics. They are less suited for creating intricate or delicate structures.

Selective Laser Sintering (SLS) printers use a laser to fuse powdered materials, such as thermoplastics or metals, into solid structures. This method is ideal for creating strong, durable models with complex geometries. SLS printers offer high strength and durability, making them ideal for implants and functional prototypes. They can create intricate designs without support structures and are compatible with a variety of biocompatible materials. However, SLS technology is costly, with expensive equipment and materials. Powder handling and post-processing are time-intensive, and the printers are less accessible than SLA and FDM for regular use.

A brief history
of 3D printing in healthcare

3D printing has rapidly evolved since its invention, significantly impacting various fields, including healthcare. The technology traces its roots back to 1983 when Chuck Hull invented the first 3D printer using SLA. Hull's company, 3D Systems, pioneered the commercialization of 3D printing, and his invention laid the foundation for further technological advances. Initially, 3D printing was used mainly for industrial purposes, but as patents expired and the technology became more accessible, its applications expanded significantly, especially in medicine. During the 1980s and 1990s, additional techniques like SLS, developed by Dr. Carl Deckard, and FDM, invented by Scott Crump, further enhanced the potential of 3D printing by allowing the creation of more complex and durable models.

Торакална Медицина
Том XIII, бр.4
декември 2024

В медицината 3D принтирането започва да набира популярност в началото на 90-те години на миналия век, особено в области като лицево-челюстната хирургия, неврохирургията и ортопедията, където се използва за създаване на индивидуални протези и анатомични модели. Употребата на подробни изображения от компютърна томография и ядрено-магнитен резонанс позволява точното възпроизвеждане на сложни структури, което прави възможно принтирането на персонализирани импланти и протези, съобразени с конкретната анатомия на пациента.

Ролята на 3D принтирането в медицинското образование и практика

Влиянието на 3D принтирането върху медицинското образование е голямо. То позволява на обучаващите да излязат извън рамките на традиционните двуизмерни изображения и учебници, предлагайки осезаеми, триизмерни анатомични изображения, които подобряват пространственото разбиране на сложните структури от страна на учащите се. Този преход улеснява по-ефективното преподаване на сложни системи като дихателната, сърдечно-съдовата и опорно-двигателната система. Освен това 3D принтирането подобрява практическото обучение, като предоставя изключително реалистични модели за практикуване на хирургически техники, трениране на процедури и симулиране на специфични за пациента сценарии. Тази възможност е особено полезна за усъвършенстване на уменията при деликатни, високорискови процедури като гръдни операции и протекция на дихателните пътища [2].

В областта на респираторните грижи 3D-принтираните модели предоставят на здравните специалисти точни анатомични реплики на дихателните пътища, белите дробове и околните структури. Тези модели спомагат за преодоляване на трудностите между теоретичните знания и практическите умения. Например 3D-принтираните модели на дихателните пътища позволяват на обучаващите се да практикуват интубация, бронхоскопия, торакоцентеза и други респираторни процедури, без да рискуват безопасността на пациентите. Прецизността и адаптивността на 3D принтирането позволяват създаването на модели, специфични за дадено заболяване, които могат да симулират патологични състояния като обструкция на дихателните пътища или деформации на белия дроб, предлагайки практически опит, който е от решаващо значение за овладяването на сложни процедури. Проучванията показват, че анатомичните мо-

In medicine, 3D printing began to gain traction in the early 1990s, particularly in fields like maxillofacial surgery, neurosurgery, and orthopedics, where it was used to create custom prosthetics and anatomical models. The use of detailed imaging from CT and MRI scans allowed for the accurate replication of intricate structures, making it possible to print customized implants and prostheses tailored to a patient's specific anatomy.

The role of 3D printing in medical education and practice

The impact of 3D printing on medical education is profound. It allows educators to move beyond traditional 2D images and textbooks, offering tangible, three-dimensional representations of anatomy, which improve learners' spatial understanding of complex structures. This shift facilitates more effective teaching of intricate systems such as the respiratory, cardiovascular, and musculoskeletal systems. Additionally, 3D printing enhances hands-on training by providing highly realistic models for practicing surgical techniques, rehearsing procedures, and simulating patient-specific scenarios. This capability is particularly useful for refining skills in delicate, high-risk procedures such as thoracic surgeries and airway management [2].

In respiratory care, 3D-printed models provide healthcare professionals with accurate anatomical replicas of airways, lungs, and surrounding structures. These models help bridge the gap between theoretical knowledge and practical skills. For instance, 3D-printed airway models allow trainees to practice intubation, bronchoscopy, thoracentesis, and other respiratory procedures without risking patient safety. The precision and adaptability of 3D printing enable the creation of disease-specific models, which can simulate pathological conditions such as airway blockages or lung deformities, offering hands-on experience that is crucial for mastering complex procedures. Studies have shown that 3D-printed anatomical models offer significant educational benefits, especially when compared to conventional materials like cadaveric specimens, by being more accessible, customizable, and cost-effective [3].

Thoracic Medicine
Volume XIII, Issue 4
December 2024

дели, отпечатани на 3D принтер, предлагат значителни образователни ползи, особено в сравнение с конвенционалните материали като кадаври, като са по-достъпни, приспособими и икономически ефективни [3].

Клинични приложения на 3D принтирането в респираторната медицина

Специфични за пациента протези и импланти

3D принтирането има значителен принос за респираторните грижи, като позволява създаването на специфични за пациента протези и импланти. Индивидуално проектирани стентове, протези и шини за дихателните пътища се използват за лечение на сложни заболявания на дихателните пътища, като осигуряват решения, съобразени с уникалната анатомия на пациента. Тази прецизност свежда до минимум усложненията и подобрява цялостната ефективност на интервенциите. Например при пациенти с трахеобронхомалация се използват 3D-отпечатани биорезорбируеми стентове за стабилизиране на нестабилните дихателни пътища, което значимо подобрява дихателната функция и качеството на живот на пациента [4]. Освен това биорезорбируемото естество на стента премахва необходимостта от бъдещи операции за отстраняването му, което допълнително подобрява възстановяването и качеството на живот на пациента [5]. Възможността за изработване на персонализирани устройства, които перфектно пасват на анатомията на пациента, води до по-малко следоперативни усложнения и намаляване на необходимостта от повторни интервенции. Този персонализиран подход представлява значителен напредък в лечението на състояния като трахеална стеноза, при които генеричните стентове често не успяват да отговорят на индивидуалните нужди на пациентите.

Предоперативно планиране и симулация

Персонализираните 3D принтирани модели са полезни не само за преподаване на нормална анатомия, но и за симулиране на различни респираторни състояния и за обучение на медицински специалисти в сложни процедури. Например 3D моделите могат да бъдат проектирани така, че да имитират специфични патологии като обструкции на дихателните пътища, тумори или деформации, което позволява на студентите да практикуват диагностични техники като бронхоскопия или хирургични интервенции като торакоцентеза в контролирана среда без риск. Нещо повече, тези модели могат да бъдат адаптирани към

Clinical applications of 3D printing in respiratory care

Patient-specific prosthetics and implants

3D printing has made significant contributions to respiratory care by enabling the creation of patient-specific prosthetics and implants. Custom-designed airway stents, prosthetics, and splints have been used to treat complex airway diseases, providing solutions tailored to the patient's unique anatomy. This precision minimizes complications and improves the overall effectiveness of interventions. For instance, in patients with tracheobronchomalacia, 3D-printed, bioresorbable stents are used to stabilize weakened airways, significantly improving respiratory function and patient quality of life [4]. Moreover, the stent's bioresorbable nature eliminated the need for future surgeries to remove it, further enhancing the patient's recovery and quality of life [5]. The ability to fabricate custom devices that perfectly fit the patient's anatomy results in fewer post-operative complications and a reduction in the need for repeated interventions. This personalized approach represents a major advancement in the treatment of conditions like tracheal stenosis, where generic stents often fail to address individual patient needs.

Preoperative planning and simulation

Customizable 3D-printed models are not only useful for teaching basic anatomy but also for simulating various respiratory conditions and training medical professionals in complex procedures. For instance, 3D models can be designed to mimic specific pathologies such as airway obstructions, tumors, or deformities, allowing students to practice diagnostic techniques like bronchoscopy or surgical interventions such as thoracentesis in a controlled and risk-free environment. Moreover, these models can be tailored to individual patients, providing patient-specific simulations for practicing surgeries and preoperative planning, especially for complex lung

отделните пациенти, осигурявайки специфични за пациента симулации за практикуване на операции и предоперативно планиране, особено при сложни операции на карцином на белия дроб. 3D-принтираните модели на белите дробове и гръдната кухина, създадени на базата на специфични за пациента данни от изображения, позволяват на хирурзите да разберат по-добре точното местоположение на туморите и връзката им с околните структури, като кръвоносни съдове и дихателни пътища. Тази подобрена визуализация спомага за усъвършенстване на хирургичните стратегии, което води до по-прецизни резекции, по-кратка продължителност на операцията и по-добри следоперативни резултати. Този персонализиран подход позволява на лекарите да практикуват сложни процедури, като подобряват хирургичната техника и намаляват интраоперативните рискове [6].

Регулаторни и етични съображения

С напредването на технологията за 3D принтиране регулаторните и етичните съображения стават все по-важни. Разработването на специфични за пациентите импланти и биопринтирани тъкани изисква ясни насоки, за да се гарантира безопасността и ефикасността на тези продукти. Регулаторните органи са натоварени със задачата да създадат рамки, които могат да бъдат в крак с тези бързо развиващи се технологии, като балансират между иновациите и защитата на пациентите [7]. Освен това около употребата на персонализирани импланти и биопринтиране възникват етични проблеми, особено по отношение на достъпността, равнопоставеността и дългосрочната безопасност. Потенциалът на биопринтираните органи и тъкани да променят облика на здравеопазването повдига въпроси за това кой ще има достъп до тези авангардни терапевтични методи и как ще се наблюдават дългосрочните им ефекти [8]. Адитивно произведените устройства са изправени пред уникални технически предизвикателства, които могат да повлияят на тяхното качество и ефикасност. Различните методи за 3D принтиране могат да дадат различни механични свойства и профили на безопасност, което налага строги процеси на изпитване и валидиране [9]. Решаването на тези регулаторни и етични предизвикателства ще бъде от решаващо значение за широкото приемане и успеха на 3D принтирането в областта на респираторните грижи.

cancer surgeries. 3D-printed models of the lungs and thoracic cavity, created from patient-specific imaging data, allow surgeons to better understand the exact location of tumors and their relation to surrounding structures such as blood vessels and airways. This enhanced visualization aids in refining surgical strategies, which leads to more precise resections, shorter surgery durations, and improved postoperative outcomes. This personalized approach enables clinicians to rehearse complex procedures, improving surgical accuracy and reducing intraoperative risks [6].

Regulatory and ethical considerations

As 3D printing technology advances, regulatory and ethical considerations become increasingly important. The development of patient-specific implants and bioprinted tissues requires clear guidelines to ensure the safety and efficacy of these products. Regulatory bodies are tasked with creating frameworks that can keep pace with these rapidly evolving technologies, balancing innovation with patient protection [7]. Additionally, ethical concerns arise around the use of personalized implants and bioprinting, particularly in terms of accessibility, equity, and long-term safety. The potential for bioprinted organs and tissues to reshape the healthcare landscape raises questions about who will have access to these cutting-edge treatments and how their long-term effects will be monitored [8]. Additively manufactured devices face unique technical challenges that can affect their quality and efficacy. Various 3D printing methods may yield different mechanical properties and safety profiles, necessitating stringent testing and validation processes [9]. Addressing these regulatory and ethical challenges will be crucial for the widespread adoption and success of 3D printing in respiratory care.

Thoracic Medicine
Volume XIII, Issue 4
December 2024

Бъдещи насоки за 3D принтиране в областта на респираторните грижи

Разширяване на употребата на биопринтирането

С напредването на технологията за 3D биопринтиране нейното приложение в респираторните грижи е много обещаващо, особено за разработването на функционални белодробни тъкани. Биопринтирането използва живи клетки и биоматериали за създаване на тъканни структури, които имитират естествената среда на белите дробове. Потенциалът за създаване на функционални бели дробове, които могат да се използват за трансплантация, е една от най-прогресивните цели на тази технология. Все още обаче остават значителни предизвикателства, особено в областта на тъканната интеграция и васкуларизацията, които са от решаващо значение, за да се гарантира, че отпечатаните тъкани могат да оцелеят и да функционират ефективно в човешкото тяло. Преодоляването на тези пречки би отворило вратата към индивидуално изработване на белодробни тъкани за пациенти, страдащи от тежки респираторни заболявания, което потенциално би намалило нуждата от донорски органи и би подобрило резултатите за пациентите.

Future directions for 3D printing in respiratory care

Expanding the use of bioprinting

As 3D bioprinting technology advances, its application in respiratory care holds great promise, particularly for the development of functional lung tissues. Bioprinting utilizes living cells and biomaterials to create tissue-like structures that mimic the natural environment of the lungs. The potential to bioengineer functional lungs that could be used for transplantation is one of the most groundbreaking goals of this technology. However, significant challenges remain, particularly in the areas of tissue integration and vascularization, which are critical for ensuring that printed tissues can survive and function effectively within the human body. Overcoming these obstacles would open the door to custom-made lung tissues for patients suffering from severe respiratory diseases, potentially reducing the need for donor organs and improving patient outcomes.

Нововъзникващи технологии

Бъдещето на 3D принтирането в областта на респираторните грижи е белязано от значими постижения, като например 4D принтиране, което добавя измерение на времето и реакция към традиционните 3D принтирани модели [10]. В областта на респираторните грижи 4D принтирането има потенциала да революционизира динамичното управление на дихателните пътища чрез създаване на стентове и устройства за дихателни пътища, които могат да се адаптират към промени в околната среда, като например температура или налягане, или дори да еволюират в отговор на физиологични движения като дишане. Това нововъведение може да подобри значително персонализираното лечение, като осигурява корекции в реално време на устройствата в дихателната система. Освен това интегрирането на 3D принтирането с виртуалната реалност (VR) и добавена реалност (AR) може да подобри симулациите за обучение, позволявайки на здравните специалисти да практикуват процедури като бронхоскопия или белодробни резекции в силно имерсивна среда.

Emerging technologies

The future of 3D printing in respiratory care is marked by exciting advancements such as 4D printing, which adds the dimension of time and responsiveness to traditional 3D-printed models [10]. In respiratory care, 4D printing has the potential to revolutionize dynamic airway management by creating airway stents and devices that can adapt to changes in the environment, such as temperature or pressure, or even evolve in response to physiological movements like breathing. This innovation would significantly enhance personalized treatments, providing real-time adjustments to devices within the respiratory system. Moreover, the integration of 3D printing with virtual reality (VR) and augmented reality (AR) is set to enhance training simulations, allowing healthcare professionals to practice procedures such as bronchoscopy or lung resections in highly immersive environments.

Освен това 4D принтирането позволява симулиране на сложни условия, като например поставяне на стент в динамични дихателни пътища или постепенно втвърдяване на

Additionally, 4D printing enables the simulation of complex conditions, such as stent deployment in dynamic airways or the gradual stiffening of tissues, which can be critical in training

Торакална Медицина
Том XIII, бр.4
декември 2024

тъканите, което може да бъде от решаващо значение при обучението на дегенеративни заболявания. Тази реактивност в реално време надхвърля възможностите на статичните модели, отпечатани на 3D принтер, и помага на медицинските специалисти да предвиждат и управляват клинично по-добре предизвикателствата на еволюиращите заболявания. Въпреки че 3D принтирането е идеално за създаване на точни копия на органи или анатомични структури за статичен анализ, 4D принтирането повишава качеството на възприятието, като добавя функционални и времеви измерения, подобрява точността на симулациите, използвани в медицинското образование, и предлага по-всеобхватно практическо обучение.

Освен това напредъкът в материалознанието ще позволи създаването на по-издръжливи, гъвкави и реалистични модели, които по-добре имитират човешката тъкан, като подобряват тактилната обратна връзка по време на процедури като бронхоскопия и торакоцентеза. Тези разработки не само могат да подобрят процедурното обучение, но и ще осигурят по-безопасна и ефективна клинична практика.

Заключение

Напредъкът в технологията за 3D принтиране започва да оказва значително влияние върху обучението по респираторна медицина и клиничната практика, предлагайки персонализирани, специфични за пациента модели, които подобряват резултатите от обучението и повишават хирургичната прецизност. Тъй като технологията продължава да се развива, интегрирането на 3D принтирането с други авангардни иновации, като биопринтиране и добавена реалност, има огромен потенциал за бъдещето на респираторните грижи. Проучванията в тази област, сътрудничеството и разработването на стабилни регулаторни рамки ще бъдат от съществено значение за пълното реализиране на ползите от тези технологии в клинични условия.

for degenerative diseases. This real-time responsiveness goes beyond what 3D-printed static models can provide, helping medical professionals better anticipate and manage the challenges of evolving diseases. While 3D printing is ideal for creating exact replicas of organs or anatomical structures for static analysis, 4D printing elevates the experience by adding functional and temporal dimensions, improving the fidelity of simulations used in medical education, and offering a more comprehensive, hands-on learning experience.

Furthermore, advancements in material science will allow the creation of more durable, flexible, and realistic models that better mimic human tissue, enhancing tactile feedback during procedures such as bronchoscopy and thoracentesis. These developments will not only improve procedural training but also promote safer and more effective clinical practice.

Conclusion

The advancements in 3D printing technology have already begun to significantly impact respiratory education and clinical practice, offering personalized, patient-specific models that improve learning outcomes and enhance surgical precision. As the technology continues to evolve, the integration of 3D printing with other cutting-edge innovations such as bioprinting and augmented reality holds tremendous potential for the future of respiratory care. Continued research, collaboration, and the development of robust regulatory frameworks will be essential to fully realize the benefits of these technologies in clinical settings.

Thoracic Medicine
Volume XIII, Issue 4
December 2024

Книгопис:

References:

1. Ventola CL. Medical Applications for 3D Printing: Current and Projected Uses. P T. 2014 Oct;39(10):704-11.
2. Rengier F, Mehndiratta A, von Tengg-Kobligk H, et al. 3D printing based on imaging data: review of medical applications. Int J Comput Assist Radiol Surg. 2010 Jul;5(4):335-41. doi: 10.1007/s11548-010-0476-x.
3. Lim KH, Loo ZY, Goldie SJ, Adams JW, McMenamin PG. Use of 3D printed models in medical education: A randomized control trial comparing 3D prints versus cadaveric materials for learning external cardiac anatomy. Anat Sci Educ. 2016 May 6;9(3):213-21. doi: 10.1002/ase.1573.
4. Morrison RJ, Hollister SJ, Niedner MF, et al. Mitigation of tracheobronchomalacia with 3D-printed personalized medical devices in pediatric patients. Sci Transl Med. 2015 Apr 29;7(285):285ra64. doi: 10.1126/scitranslmed.3010825. Erratum in: Sci Transl Med. 2015 May 13;7(287):287er4. doi: 10.1126/scitranslmed.aac4749.
5. Zopf DA, Hollister SJ, Nelson ME, Ohye RG, Green GE. Bioresorbable airway splint created with a three-dimensional printer. N Engl J Med. 2013;368(21):2043-5. doi: 10.1056/NEJMc1206319.
6. Liu X, Zhao Y, Xuan Y, et al. Three-dimensional printing in the preoperative planning of thoracoscopic pulmonary segmentectomy. Transl Lung Cancer Res. 2019 Dec;8(6):929-937. doi: 10.21037/tlcr.2019.11.27.
7. Pettersson ABV, Ballardini RM, Mimler M, Li P, Salmi M, Minssen T, Gibson I, Mäkitie A. Core Legal Challenges for Medical 3D Printing in the EU. Healthcare. 2024; 12(11):1114. https://doi.org/10.3390/healthcare12111114
8. Jammalamadaka U, Tappa K. Recent Advances in Biomaterials for 3D Printing and Tissue Engineering. J Funct Biomater. 2018;9(1):22. doi: 10.3390/jfb9010022.
9. Diment LE, Thompson MS, Bergmann JHM. Clinical efficacy and effectiveness of 3D printing: a systematic review. BMJ Open. 2017 Dec 21;7(12):e016891. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016891.
10. Chu H, Yang W, Sun L, et al. (2020). 4D printing: a review on recent progresses. Micromachines, 11(9), 796.

Кореспонденция
Доц. д-р Евгени Меков, дм
УМБАЛ„Св. Иван Рилски“ ЕАД
Бул. „Акад. Иван Гешов“ 15
София

Correspondence
Assoc. Prof. Evgeni Mekov, MD, PhD
UMHAT 'St. Ivan Rilski'
15, 'Acad. Ivan Geshov' Blvd, 1431
Sofia, Bulgaria

e-mail:
evgeni.mekov@gmail.com

Торакална Медицина
Том XIII, бр.4
декември 2024

МИКРОБИОМ ПРИ ПАЦИЕНТИ С КАРЦИНОМ НА БЕЛИЯ ДРОБ – ЧАСТ 1

М. Начева-Соколова[1], Н. Янев[2], Д. Костадинов[2]

[1] Отделение по Пулмология, Втора МБАЛ – София ЕАД
[2] Катедра по белодробни болести, Медицински факултет, Медицински университет – София

Резюме

През последните години в световен мащаб се събраха научни доказателства, които свързват общността от микроорганизми, живеещи в белите дробове – белодробния микробиом – с рака на белия дроб. Те предполагат, че има възможности за използване на микробиома за ранно диагностициране на рак на белия дроб и подобряване на шансовете за оцеляване на хората с това заболяване. В продължение на дълги години се смяташе, че здравата белодробна тъкан е стерилна среда без микроби, но напредъкът на технологията за секвениране на генома показа, че това не е така. Най-новите изследвания установиха, че общността от бактерии, гъбички и вируси ,които живеят в белите дробове има връзка с респираторни заболявания като ХОББ, астма, кистична фиброза и белодробен рак. Като мукозен орган с една от най-големите повърхности в тялото, белият дроб е изложен на различни микроби чрез вдишване и микро-аспирация и е колонизиран от разнообразна бактериална общност както при физиологични, така и при патологични състояния. Проучвания при пациенти с рак на белия дроб и миши модели разкриха свързана с тумора дисрегулация на локалния микробиом в белия дроб, което от своя страна влияе върху прогресията на рака чрез оформяне на туморната микросреда и модулиране на активността на имунните клетки, инфилтриращи тумора. Тези констатации не само осигуряват нова представа за биологията на рака на белия дроб, но също така хвърлят светлина върху нови терапевтични цели и стратегии за превенция и лечение на рак на белия дроб.

Ключови думи: белодробен микробиом, рак на белия дроб, канцерогенеза

reviews
Thoracic Medicine
Volume XIII, Issue 4
December 2024

MICROBIOME IN PATIENTS WITH LUNG CARCINOMA – PART 1

M. Nacheva-Sokolova[1], N. Yanev[2], D. Kostadinov[2]

[1] Department of Pulmonology, Second MHAT – Sofia
[2] Department of Respiratory Diseases, Medical Faculty
Medical University – Sofia

Abstract

In recent years, scientific evidence has accumulated worldwide that links the community of microorganisms living in the lungs – the lung microbiome – to lung cancer. They suggest that there are opportunities to use the microbiome to diagnose lung cancer early and improve the chances of survival for people with the disease. For many years, healthy lung tissue was thought to be a sterile, germ-free environment, but advances in genome sequencing technology have shown that this is not the case. The latest research has found that the community of bacteria, fungi and viruses that live in the lungs is linked to respiratory diseases such as COPD, asthma, cystic fibrosis and lung cancer. As a mucosal organ with one of the largest surface areas in the body, the lung is exposed to a variety of microbes through inhalation and micro-aspiration and is colonized by a diverse bacterial community under both physiological and pathological conditions. Studies in lung cancer patients and mouse models have revealed tumor-associated dysregulation of the local microbiome in the lung, which in turn influences cancer progression by shaping the tumor microenvironment and modulating the activity of tumor-infiltrating immune cells. These findings not only provide new insight into the biology of lung cancer, but also shed light on new therapeutic targets and strategies for the prevention and treatment of lung cancer.

Keywords: lung microbiome, lung cancer, carcinogenesis

Торакална Медицина
Том XIII, бр.4
декември 2024

Човешкото тяло представлява холобионт – екосистема, състояща се от гостоприемник и многовидови микробни съобщества в синергични взаимоотношения с него, които са се изграждали през приблизително половин милиард години коеволюция между човека и микроорганизмите (1). Непосредствено след раждането кожата и лигавиците на новороденото се поселяват от микроорганизми и човешкият организъм през целия си живот е във връзка с тях. Изобилието от микроби в човешкото тяло предполага, че всъщност то е „суперорганизъм", интегралност от микробни и човешки клетки и гени и следователно смесица от микробни и човешки черти (2).

Предишните познания за микробиота в човешкото тяло са формирани на базата на изследвания, при които за изучаване се използват методи на култивиране на бактерии. С появата на нови технологии става ясно, че биоразнообразието е далеч отвъд микробните клетки, култивирани със стандартните методи. С генетични методи за секвениране 16S рибозомна РНК гени се установява, че в рамките на местообитанието си микроорганизмите съществуват в динамични, интерактивни и сложни микробни общности (3), (4).

Микробиомът има важно физиологично значение за човешкия организъм (5). Положителните му въздействия се проявяват в защитата на човешкото тяло, стимулиране развитието на имуната система и имунния отговор, както и на растежа на епителните клетки в лигавиците, продукция на ензими и на витамини.

Микробиомът има роля в инфекциозните и неинфикциозните заболявания. Доказана е ролята му при редица заболявания: на стомашно – чревния тракт; автоимунни заболявания; затлъстяване и захарен диабет тип 2; психични заболявания и канцерогенезата.

Рисковите фактори за рак са много сложни, а факторите на околната среда представляват голям дял от общите рискови фактори. Симбиотичният микробиом е основен регулатор на канцерогенезата (6,7). Сравнение на раков растеж в миши модели без микроби където се използват антибиотици за изчерпване на чревния микробиом с модели на мишки, поддържани на нормално захранване предполага че има силна връзка между растежа на рака и микробиома (8,9). Общо седем вируси, два паразита и една бактерия са човешки канцерогени, според международната агенция за изследвания на рак. Те включват вирус на *Epstein-Barr (EBV)*, хепатит В вирус, хепатит С вирус, херпесен вирус на саркома на Капоши, човешки имунодефицитен вирус-1(HIV1), човешки папилома вируси (HPV), тип човешки Т-

The human body is a holobiont – an ecosystem consisting of a host and multispecies microbial communities in synergistic relationships with it, which have been built up during approximately half a billion years of coevolution between humans and microorganisms (1). Immediately after birth, the skin and mucous membranes of the newborn are inhabited by microorganisms, and the human organism is in contact with them throughout its life. The abundance of microbes in the human body suggests that it is actually a "superorganism," an integrality of microbial and human cells and genes, and therefore a mixture of microbial and human traits (2).

Previous knowledge of the microbiota in the human body was formed on the basis of research in which methods of culturing bacteria were used for study. With the advent of new technologies, it is becoming clear that biodiversity is far beyond the microbial cells cultured by standard methods. With genetic methods for sequencing 16S ribosomal RNA genes, it is established that within their habitat, microorganisms exist in dynamic, interactive and complex microbial communities (3), (4).

The microbiome has important physiological importance for the human organism (5). Its positive effects are manifested in the protection of the human body, stimulation of the development of the immune system and the immune response, as well as the growth of epithelial cells in the mucous membranes, production of enzymes and vitamins.

The microbiome has a role in infectious and non-infectious diseases. Its role in a number of diseases has been proven: of the gastrointestinal tract; autoimmune diseases; obesity and type 2 diabetes; mental illness and carcinogenesis.

Cancer risk factors are very complex, and environmental factors account for a large proportion of total risk factors. The symbiotic microbiome is a major regulator of carcinogenesis (6,7). A comparison of cancer growth in germ-free mouse models where antibiotics are used to deplete the gut microbiome with mouse models maintained on a normal diet suggests a strong relationship between cancer growth and the microbiome (8,9). A total of seven viruses, two parasites and one bacterium are human carcinogens, according to the International Agency for Research on Cancer. These include *Epstein-Barr* virus (EBV), hepatitis B virus, hepatitis C virus, Kaposi's sarcoma herpesvirus, human immunodeficiency virus-1 (HIV1), human papillomaviruses (HPV), human T-cell lymphotropic virus type 1, *Opisthorchis viverrini* and *Clonorchis sinensis*,

клетъчен лимфотропен вирус1, *Opisthorchis viverrini* и *Clonorchis sinensis, Schistosoma haematobium* и *H. pylori* – (10,11).

Чревният микробиом е съвкупност от микроорганизми в човешкия стомашно-чревен тракт, което съставлява 70% от всички микробиоми в човешката система. Секретите от чревните микробиоми преминават в местните тъкани и кръвоносна система, взаимодействаща с раковите клетки (10,12). Други органи като белите дробове, кожата и урогениталната система също са гостоприемници на микроорганизми, което показва, че органоспецифичният микробиом може да играе роля в канцерогенезата чрез промяна на местната микросреда посредством микробиоми и техните метаболити, които активират имунни сигнали и участват в имунния отговор и имунното наблюдение (13–15). Като цяло редица механизми остават да бъдат проучени, за да се разбере как микробиомите влияят върху развитието на рак, включително влиянието им върху пролиферацията и смъртта на клетката гостоприемник: някои от микробиомите се свързват с Е-кадхерините, които задействат активиране на β-катенин чрез промени на полярността на нарушаване на бариерата; други микробиоми могат да активират сигналният път на β-катенин чрез цитотоксин-асоцииран ген А (CagA) или ген за авирулентност (AvrA), което води до дисрегулация на клетъчната пролиферация, подобно на стволовите клетки със способност за растеж и загуба на полярност (16).

Микробиомът и микробният метаболизъм могат да причинят рак чрез промяна на активността на имунната система, водейки до имунно избягване чрез свързване с човешки клетки естествени убийци (NKs) и Т - клетки чрез инхибиторния рецептор TIGIT (17–19). Има доказателства, че някои от инвазивните видове Campylobacter индуцират IL-18-задвижван провъзпалителен отговор, който води до туморна прогресия (20,21). Микробиомът оказва механични ефекти върху метаболизма на гостоприемника: микроби произвеждат главно късоверижни мастни киселини (SCFAs), бутират, ацетат и пропионат чрез ферментация на фибри (22–24). Това индиректно насърчава канцерогенезата чрез метаболизма на гостоприемника, а и директно чрез унищожаване на ДНК на гостоприемника или използването на супероксид на гостоприемника за разграждане на ДНК. Освен SCFA, други бактериални метаболити също участват в канцерогенезата (24). Коменсалните и симбиотични бактерии също така намаляват риска от рак по различни начини: чрез инхибиране на патогени, конкурирайки се с тях за местата за закрепване и

Schistosoma haematobium and *H. pylori* – (10,11).

The gut microbiome is a collection of microorganisms in the human gastrointestinal tract, which constitutes 70% of all microbiomes in the human system. Secretions from the gut microbiome pass into the local tissues and circulatory system interacting with cancer cells (10,12). Other organs such as the lungs, skin, and urogenital system also host microorganisms, indicating that the organ-specific microbiome may play a role in carcinogenesis by altering the local microenvironment through microbiomes and their metabolites that activate immune signals and participate in the immune response and immune response. monitoring (13–15). Overall, a number of mechanisms remain to be explored to understand how the microbiome affects cancer development, including its influence on host cell proliferation and death: some of the microbiome binds to E-cadherins, which trigger β-catenin activation through polarity changes of barrier disruption; other microbiomes can activate the β-catenin signaling pathway through cytotoxin-associated gene A (CagA) or avirulence gene (AvrA), leading to dysregulation of stem cell-like cell proliferation with proliferative capacity and loss of polarity (16).

The microbiome and microbial metabolism can cause cancer by altering the activity of the immune system, leading to immune evasion by binding to human natural killer cells (NKs) and T cells through the inhibitory receptor TIGIT (17–19). There is evidence that some invasive Campylobacter species induce an IL-18-driven proinflammatory response that leads to tumor progression (20, 21). The microbiome exerts mechanistic effects on host metabolism: microbes mainly produce short-chain fatty acids (SCFAs), butyrate, acetate, and propionate through fiber fermentation (22–24). This indirectly promotes carcinogenesis through host metabolism, and directly through destruction of host DNA or use of host superoxide to degrade DNA. Besides SCFA, other bacterial metabolites are also involved in carcinogenesis (24). Commensal and symbiotic bacteria also reduce the risk of cancer in different ways: by inhibiting pathogens, competing with them for attachment sites, and by their ability to metabolize dietary factors into bioactive food components that can have cell-autonomous effects on the tumor. as well as non-cell-autonomous effects targeting immune cells and

Торакална Медицина
Том XIII, бр.4
декември 2024

чрез способността им да метаболизират диетични фактори в биоактивни хранителни компоненти, които могат да имат клетъчно автономни ефекти върху тумора, както и неклетъчно автономни ефекти, насочени към имунните клетки и други стромални клетки в туморната микросреда (25).

През последните години в световен мащаб се събраха научни доказателства, които свързват общността от микроорганизми, живеещи в белите дробове – белодробния микробиом – с рака на белия дроб. Те предполагат, че има възможности за използване на микробиома за ранно диагностициране на рак на белия дроб и подобряване на шансовете за оцеляване на хората с това заболяване.

В продължение на дълги години се смяташе, че здравата белодробна тъкан е стерилна среда без микроби, но напредъкът на технологията за секвениране на генома показа, че това не е така. Най-новите изследвания установиха, че общността от бактерии, гъбички и вируси, които живеят в белите дробове има връзка с респираторни заболявания като ХОББ, астма, кистична фибироза и белодробен рак (26).

Като мукозен орган с една от най-големите повърхности в тялото, белият дроб е изложен на различни микроби чрез вдишване и микроаспирация и е колонизиран от разнообразна бактериална общност както при физиологични, така и при патологични състояния (27). Все повече нарастващите доказателства свързват белодробния микробиом с развитието на рак. Проучвания при пациенти с рак на белия дроб и миши модели разкриха свързана с тумора дисрегулация на локалния микробиом в белия дроб, което от своя страна влияе върху прогресията на рака чрез оформяне на туморната микросреда и модулиране на активността на имунните клетки, инфилтриращи тумора (27). Тези констатации не само осигуряват нова представа за биологията на рака на белия дроб, но също така хвърлят светлина върху нови терапевтични цели и стратегии за превенция и лечение на рак на белия дроб (27).

Като орган с газообменни функции, белият дроб неизбежно е изложен на различни микроорганизми от околната среда, от което следват въпросите: Има ли белият дроб своя собствена местна микробиота и променя ли се белодробната микробиота при рак? Как микробиотата влияе върху канцерогенезата на белите дробове, а също и какви са основните механизми и евентуални клинични последици (27)?

Понастоящем проучвания, прилагащи 16S-базиран, независим от културите анализ за генно секвениране, идентифицираха нали-

other stromal cells in the tumor microenvironment (25).

In recent years, scientific evidence has accumulated worldwide that links the community of microorganisms living in the lungs – the lung microbiome – to lung cancer. They suggest that there are opportunities to use the microbiome to diagnose lung cancer early and improve the chances of survival for people with the disease.

For many years, healthy lung tissue was thought to be a sterile, germ-free environment, but advances in genome sequencing technology have shown that this is not the case. Recent research has found that the community of bacteria, fungi, and viruses that live in the lungs is linked to respiratory diseases such as COPD, asthma, cystic fibrosis, and lung cancer (26).

As a mucosal organ with one of the largest surface areas in the body, the lung is exposed to a variety of microbes through inhalation and micro-aspiration and is colonized by a diverse bacterial community under both physiological and pathological conditions (27). A growing body of evidence links the lung microbiome to the development of cancer. Studies in lung cancer patients and mouse models have revealed tumor-associated dysregulation of the local microbiome in the lung, which in turn influences cancer progression by shaping the tumor microenvironment and modulating the activity of tumor-infiltrating immune cells (27). These findings not only provide new insight into the biology of lung cancer, but also shed light on new therapeutic targets and strategies for the prevention and treatment of lung cancer (27).

As an organ with gas exchange functions, the lung is inevitably exposed to various microorganisms from the environment, from which the questions follow: Does the lung have its own local microbiota and does the lung microbiota change in cancer? How does the microbiota influence lung carcinogenesis, and also what are the underlying mechanisms and potential clinical implications (27)?

Currently, studies applying 16S-based culture-independent gene sequencing analysis have identified the presence of microbial communi-

Thoracic Medicine
Volume XIII, Issue 4
December 2024

чието на микробни общности, съдържащи сложно разнообразие от бактерии в белия дроб както при здраве, така и при заболявания (28–33). Установено е, че *Firmicutes, Proteobacteria, Bacteroidetes* и *Actinobacteria* са основните типове на белодробния микробиом, докато всички родове, включително *Prevotella, Veillonella, Streptococcus, Neisseria, Haemophilus, Fusobacterium, Sphingomonas, Pseudomonas, Acinetobacter, Megasphaera, Staphylococcus* и *Corynebacterium* са описани в микробиотата на дихателните пътища (29, 31, 34). Като цяло бактериалният състав на белодробната микробиота е различен от чревната или кожната микробиота, но има значително сходство с микробиома на горните дихателни пътища и устната кухина (28, 31).

Една от ключовите характеристики на белодробната микробиота е нейната ниска бактериална биомаса, особено в сравнение с стомашно-чревния микробиом (35). Човешките бели дробове съдържат 2000 бактериални генома на cm^2 повърхностна площ, когато се оценява на базата на 16S rRNA анализ на бронхиална четкова биопсия (31). Изобилието и съставът на белодробния микробиом се регулират главно от баланса на тези три фактора: бактериална имиграция, елиминиране и репликация (36,37). Що се отнася до бактериалната имиграция, има два основни източника на белодробна микробиота: вдишването постоянно излага белите дробове на пренасяните по въздуха бактерии и микробиотата от горните дихателни пътища; микро-аспирацията на орални течности също засява белите дробове с орални бактерии. От друга страна, известните пътища на елиминиране на белодробните микроби включват кашлица, мукоцилиарен клирънс и вродена и адаптивна защита на гостоприемника (36,37). И накрая, скоростта на бактериална репликация се определя най-вече от регионалните условия на растеж като ниво на кислород, pH, наличност на хранителни вещества и анатомично местоположение. Важно е, че белодробните заболявания могат да причинят промени в местната среда, благоприятствайки растежа на определени бактериални видове пред други, като по този начин водят до развитие на дисбиоза (37).

Появяващите се доказателства свързват локалната дисбиоза както с остри, така и с хронични белодробни заболявания (38). Например, въпреки че белодробният микробиом варира при отделните индивиди, не се наблюдават пространствени вариации в рамките на здравия бял дроб (36). За разлика от това, при пациенти с напреднала хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), са

ties containing a complex diversity of bacteria in the lung in both health and disease (28–33). *Firmicutes, Proteobacteria, Bacteroidetes* and *Actinobacteria* were found to be the major phyla of the lung microbiome, while all genera including *Prevotella, Veillonella, Streptococcus, Neisseria, Haemophilus, Fusobacterium, Sphingomonas, Pseudomonas, Acinetobacter, Megasphaera, Staphylococcus* and *Corynebacterium* were described in the microbiota. of the respiratory tract (29,31,34). In general, the bacterial composition of the lung microbiota is different from that of the gut or skin microbiota, but bears considerable similarity to the microbiome of the upper respiratory tract and oral cavity (28,31).

One of the key characteristics of the lung microbiota is its low bacterial biomass, especially compared to the gastrointestinal microbiome (35). Human lungs contain 2000 bacterial genomes per cm^2 surface area when estimated based on 16S rRNA analysis of bronchial brush biopsy (31). The abundance and composition of the lung microbiome is mainly regulated by the balance of these three factors: bacterial immigration, elimination, and replication (36,37). Regarding bacterial immigration, there are two main sources of lung microbiota: inhalation constantly exposes the lungs to airborne bacteria and microbiota from the upper respiratory tract; micro-aspiration of oral fluids also inoculates the lungs with oral bacteria. On the other hand, known pathways of elimination of pulmonary microbes include cough, mucociliary clearance, and innate and adaptive host defenses (36,37). Finally, the rate of bacterial replication is mostly determined by regional growth conditions such as oxygen level, pH, nutrient availability, and anatomical location. Importantly, lung diseases can cause changes in the local environment, favoring the growth of certain bacterial species over others, thus leading to the development of dysbiosis (37).

Emerging evidence links local dysbiosis to both acute and chronic lung diseases (38). For example, although the lung microbiome varies among individuals, no spatial variation is observed within the healthy lung (36). In contrast, in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD), marked microanatomical differences in lung bacterial communities were found. Similar spatial heterogeneity was

Торакална Медицина
Том XIII, бр.4
декември 2024

установени изразени микроанатомични разлики в бактериалните общности в белите дробове. Подобна пространствена хетерогенност беше открита и в белия дроб при кистозна фиброза (39). Освен микробното разпределение, както биомасата, така и съставът на белодробния микробиом се променят при патологични състояния. При пациенти с астма бактериалното натоварване е много по-високо от това при здравите контроли и относителното изобилие от специфични бактериални семейства в общността е тясно свързано с тежестта на бронхиалната хиперреактивност (33). При пациенти с ХОББ, свръхрастежът на някои патогенни микроорганизми и появата на нови коменсални щамове в белия дроб са свързани с обостряне на заболяването (40,41).

Множество линии на клинични наблюдения предполагат връзката между дисбиозата на белодробния микробиом и рака. Ранните епидемиологични данни показват, че бактериалните инфекции са много чести при пациенти с рак на белия дроб (27). До 50%-70% от случаите на рак на белия дроб се усложняват от белодробни инфекции в хода на заболяването (42), а пост-обструктивната пневмония може да повлияе отрицателно на ефикасността на терапията на рак на белия дроб и общата преживяемост на пациентите с рак (43). Въпреки това, микробиологията на тези пневмонии като цяло е слабо разбрана, което прави антибиотичните терапии трудни за етиологично насочване. С появата на високопроизводителни техники за секвениране, нарастващ брой проучвания разкриха силната връзка между локалната дисбиоза и белодробния рак (27). Беше установено, че в сравнение с пробите от незлокачествени белодробни тъкани, микробиотата на белодробните тумори показва значително по-ниско таксономично алфа разнообразие, като бактериалните състави са свързани с епидемиологичните експозиции и стадиите на рака (44). По отношение на специфичния бактериален таксон се съобщава, че родът *Thermus* е по-разпространен в туморните тъкани от пациенти в напреднал стадий, а *Legionella* е по-висок при пациенти, които са развили метастази, което предполага ролята на тези бактерии в прогресията на рака (44). По подобен начин различни други бактериални таксони също са били свързвани с рак на белия дроб чрез редица проучвания. Yan et al. показаха, че оралните микроорганизми *Veillonella* и *Capnocytophaga* са значително по-високи в пробите от слюнка на пациенти с рак на белия дроб и че те могат да бъдат използвани като биомаркери за ранно откриване

also found in the cystic fibrosis lung (39). In addition to microbial distribution, both biomass and composition of the lung microbiome are altered under pathological conditions. In patients with asthma, the bacterial load is much higher than that in healthy controls, and the relative abundance of specific bacterial families in the community is closely related to the severity of bronchial hyperresponsiveness (33). In patients with COPD, overgrowth of certain pathogenic microorganisms and the emergence of new commensal strains in the lung are associated with disease exacerbations (40,41).

Multiple lines of clinical observations suggest a link between lung microbiome dysbiosis and cancer. Early epidemiological data indicate that bacterial infections are very common in patients with lung cancer (27). Up to 50%–70% of lung cancer cases are complicated by pulmonary infections during the course of the disease (42), and post-obstructive pneumonia can negatively affect the efficacy of lung cancer therapy and the overall survival of patients with cancer (43). However, the microbiology of these pneumonias is generally poorly understood, making antibiotic therapies difficult to etiologically target. With the advent of high-throughput sequencing techniques, an increasing number of studies have revealed the strong association between local dysbiosis and lung cancer (27). Compared with nonmalignant lung tissue samples, lung tumor microbiota were found to show significantly lower taxonomic alpha diversity, with bacterial compositions associated with epidemiologic exposures and cancer stages (44). Regarding the specific bacterial taxon, the genus Thermus was reported to be more abundant in tumor tissues from advanced stage patients and *Legionella* was higher in patients who developed metastases, suggesting a role for these bacteria in cancer progression (44). Similarly, various other bacterial taxa have also been associated with lung cancer through a number of studies. Yan et al. showed that the oral microorganisms *Veillonella* and *Capnocytophaga* were significantly higher in saliva samples of lung cancer patients and that they could be used as biomarkers for the early detection of both small cell carcinoma and adenocarcinoma (45). Lee et al. found an increased abundance of *Veillonella* and *Megasphaera* in bronchoalveolar lavage samples from lung cancer patients (46). Cameron et al. found that *Granulicatella adiacens* and six other opportunistic pathogens were more common in

Thoracic Medicine
Volume XIII, Issue 4
December 2024

както на дребноклетъчен карцином, така и на аденокарцином (45). Lee et al. откриха повишено изобилие на *Veillonella* и *Megasphaera* в проби от бронхоалвеоларен лаваж при пациенти с рак на белия дроб (46). Cameron et al. установиха, че *Granulicatella adiacens* и шест други опортюнистични патогена са по-чести в спонтанни проби от храчки на пациенти с рак на белия дроб (47). Greathouse et al. демонстрираха връзка между рода *Acidovorax* и плоскоклетъчния карцином и идентифицираха специфична група от таксони, обогатени при пушачи с TP53 мутация (48). Gomes et al. описаха, че *Brevundimonas, Acinetobacter* и *Propionibacterium* са по-богати при белодробен аденокарцином, докато *Enterobacter* е относително по-обогатен при плоскоклетъчен карцином (34). Също така беше установено, че пробите от долните дихателни пътища на индивиди с рак на белия дроб са обогатени с повече супраглотични таксони, включително *Streptococcus, Prevotella, Veillonella* и *Rothia* (49).

Като цяло, въпреки че са идентифицирани точните бактериални таксони при рак на белия дроб, те могат да варират от едно проучване до друго в зависимост от типа на пробата, метода на вземане и кохортата на пациентите, като констатациите са, че ракът на белия дроб е свързан с нерегулиран локален микробиом, характеризиращ се с увеличено общо бактериално изобилие, намалено алфа-разнообразие и променен бактериален състав (27). Въпреки че специфичните последици от промененото бактериално разнообразие при рак на белия дроб все още не са изяснени, предишни проучвания показват, че увеличеното алфа разнообразие има тенденция да се свързва с по-добра преживяемост и резултати от лечението при някои видове рак, като рак на маточната шийка и резециран аденокарцином на панкреаса чрез повлияване на имунния отговор на гостоприемника (50,51). Интересното е, че изглежда има общо обогатяване с орални бактерии в белодробни тумори, както се наблюдава от множество групи, и някои бактериални таксони са особено свръхпредставени в специфични подтипове рак на белия дроб и са свързани със статута на тютюнопушене и генетични мутации (27). Взети заедно, тези скорошни проучвания предполагат, че микробиомът скоро може да се превърне в особено важен диагностичен и превантивен биомаркер за статус, стадий, генотипове на гостоприемника и рискови фактори за рак на белия дроб (27).

spontaneous sputum samples of lung cancer patients (47). Greathouse et al. demonstrated an association between the genus *Acidovorax* and squamous cell carcinoma and identified a specific group of taxa enriched in smokers with a TP53 mutation (48). Gomes et al. described that *Brevundimonas, Acinetobacter,* and *Propionibacterium* were more enriched in lung adenocarcinoma, whereas *Enterobacter* was relatively more enriched in squamous cell carcinoma (34). Lower respiratory tract samples from individuals with lung cancer were also found to be enriched in more supraglottic taxa, including *Streptococcus, Prevotella, Veillonella,* and *Rothia* (49).

Overall, although the exact bacterial taxa in lung cancer have been identified, they may vary from one study to another depending on the sample type, collection method and patient cohort, with the findings being that lung cancer is associated with a dysregulated local microbiome characterized by increased total bacterial abundance, decreased alpha-diversity and altered bacterial composition (27). Although the specific consequences of altered bacterial diversity in lung cancer are not yet clear, previous studies have shown that increased alpha diversity tends to be associated with better survival and treatment outcomes in some cancers, such as uterine cancer cervix and resected adenocarcinoma of the pancreas by influencing the the host immune response (50,51). Interestingly, there appears to be a general enrichment of oral bacteria in lung tumors, as observed by multiple groups, and some bacterial taxa are particularly overrepresented in specific lung cancer subtypes and are associated with smoking status and genetic mutations (27). Taken together, these recent studies suggest that the microbiome may soon become a particularly important diagnostic and preventive biomarker for lung cancer status, stage, host genotypes, and risk factors (27).

Използвани съкращения:

ХОББ - Хронична обструктивна белодробна болест
РНК - Рибонуклеинова киселина
EBV - Вирус на Epstein-Barr
HIV1 - Човешки имунодефицитен вирус – 1
HPV - Човешки папилома вируси
CagA - Цитотоксин-асоцииран ген А
AvrA - Ген за авирулентност
NKs - Човешки клетки естествени убийци
TIGIT – Инхибиторен рецептор на Т – клетките на гастроинтестиналния тракт
SCFA - Късоверижни мастни киселини (Short-Chain Fatty Acids)

Abbreviations used:

COPD - Chronic Obstructive Pulmonary Disease
RNA - Ribonucleic acid
EBV - Epstein-Barr virus
HIV1 - Human immunodeficiency virus – 1
HPV - Human papilloma viruses
CagA - Cytotoxin-associated gene A
AvrA - Avirulence gene
NKs - Human natural killer cells
TIGIT – Inhibitory receptor of T cells of the gastrointestinal tract
SCFA - Short-Chain Fatty Acids

Книгопис:
References:

1. Durack J, Lynch S V. The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy. Vol. 216, Journal of Experimental Medicine. Rockefeller University Press; 2019. p. 20–40.
2. Kara Rogers. human microbiome [Internet]. 2023 [cited 2023 May 8]. Available from: https://www.britannica.com/science/human-microbiome
3. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. Science (1979). 2009;326(5960).
4. Caporaso JG, Lauber CL, Costello EK, Berg-Lyons D, Gonzalez A, Stombaugh J, et al. Moving pictures of the human microbiome. Genome Biol. 2011;12(5).
5. Mitov I. Medical Microbiology. Third. Mitov I, editor. Vol. 508. Sofia, Bulgaria: Arso; 2023.
6. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. CA Cancer J Clin. 2022 Jan 12;72(1):7–33.
7. Katongole P, Sande OJ, Joloba M, Reynolds SJ, Niyonzima N. The human microbiome and its link in prostate cancer risk and pathogenesis. Infect Agent Cancer. 2020 Dec 31;15(1):53.
8. Akbar S, Gu L, Sun Y, Zhang L, Lyu K, Huang Y, et al. Understanding host-microbiome-environment interactions: Insights from Daphnia as a model organism. Science of The Total Environment. 2022 Feb;808:152093.
9. Bäckhed F. Host responses to the human microbiome. Nutr Rev. 2012 Aug;70:S14–7.
10. Farrell PJ. Epstein-Barr Virus and Cancer. Vol. 14, Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 2019.
11. Jin C, Lagoudas GK, Zhao C, Bullman S, Bhutkar A, Hu B, et al. Commensal Microbiota Promote Lung Cancer Development via γδ T Cells. Cell. 2019;176(5).
12. Oliva M, Mulet-Margalef N, Ochoa-De-Olza M, Napoli S, Mas J, Laquente B, et al. Tumor-Associated Microbiome: Where Do We Stand? Int J Mol Sci. 2021 Feb 1;22(3):1446.
13. Woodhams DC, Bletz MC, Becker CG, Bender HA, Buitrago-Rosas D, Diebboll H, et al. Host-associated microbiomes are predicted by immune system complexity and climate. Genome Biol. 2020;21(1).
14. Setlai BP, Mkhize-Kwitshana ZL, Mehrotra R, Mulaudzi TV, Dlamini Z. Microbiomes, Epigenomics, Immune Response, and Splicing Signatures Interplay: Potential Use of Combination of Regulatory Pathways as Targets for Malignant Mesothelioma. Vol. 23, International Journal of Molecular Sciences. 2022.
15. Panebianco C, Andriulli A, Pazienza V. Pharmacomicrobiomics: exploiting the drug-microbiota interactions in anticancer therapies. Vol. 6, Microbiome. 2018.
16. Xia C, Su J, Liu C, Mai Z, Yin S, Yang C, et al. Human microbiomes in cancer development and therapy. MedComm (Beijing). 2023 Apr 26;4(2).
17. Gur C, Ibrahim Y, Isaacson B, Yamin R, Abed J, Gamliel M, et al. Binding of the Fap2 protein of fusobacterium nucleatum to human inhibitory receptor TIGIT protects tumors from immune cell attack. Immunity. 2015;42(2).
18. Guevarra LA, Afable ACF, Belza PJO, Dy KJS, Lee SJQ, Sy-Ortin TT, et al. Immunogenicity of a Fap2 peptide mimotope of Fusobacterium nucleatum and its potential use in the diagnosis of colorectal cancer. Infect Agent Cancer. 2018;13(1).
19. Gur C, Maalouf N, Shhadeh A, Berhani O, Singer BB, Bachrach G, et al. Fusobacterium nucleatum supresses anti-tumor immunity by activating CEACAM1. Oncoimmunology. 2019;8(6).
20. Kaakoush NO, Deshpande NP, Man SM, Burgos-Portugal JA, Khattak FA, Raftery MJ, et al. Transcriptomic and Proteomic Analyses Reveal Key Innate Immune Signatures in the Host Response to the Gastrointestinal Pathogen Campylobacter concisus. Infect Immun. 2015 Feb;83(2):832–45.
21. Chen J, Liu F, Lee SA, Chen S, Zhou X, Ye P, et al. Detection of IL-18 and IL-1β protein and mRNA in human oral epithelial cells induced by Campylobacter concisus strains. Biochem Biophys Res Commun. 2019 Oct;518(1):44–9.
22. Nagata N, Takeuchi T, Masuoka H, Aoki R, Ishikane M, Iwamoto N, et al. Human Gut Microbiota and Its Metabolites Impact Immune Responses in COVID-19 and Its Complications. Gastroenterology. 2023;164(2).
23. Abdulla MH, Agarwal D, Singh J, Traiki T, Pandey M, Ahmad R, et al. Association of the microbiome with colorectal cancer development (Review). Int J Oncol. 2021 Mar 3;58(5):17.
24. Baxter NT, Schmidt AW, Venkataraman A, Kim KS, Waldron C, Schmidt TM. Dynamics of Human Gut Microbiota and Short-Chain Fatty Acids in Response to Dietary Interventions with Three Fermentable Fibers. mBio. 2019 Feb 26;10(1).

25. Bultman SJ. The microbiome and its potential as a cancer preventive intervention. Semin Oncol. 2016 Feb;43(1):97–106.
26. Kingsland J. Can bacteria in the lungs help treat and diagnose lung cancer? 2022 Mar 21 [cited 2023 May 16]; Available from: https://www.medicalnewstoday.com/articles/can-bacteria-in-the-lungs-help-treat-and-diagnose-lung-cancer
27. Dong Q, Chen ES, Zhao C, Jin C. Host-Microbiome Interaction in Lung Cancer. Vol. 12, Frontiers in Immunology. 2021.
28. Charlson ES, Bittinger K, Haas AR, Fitzgerald AS, Frank I, Yadav A, et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(8).
29. Erb-Downward JR, Thompson DL, Han MK, Freeman CM, McCloskey L, Schmidt LA, et al. Analysis of the Lung Microbiome in the "Healthy" Smoker and in COPD. PLoS One. 2011 Feb 22;6(2):e16384.
30. Harris JK, De Groote MA, Sagel SD, Zemanick ET, Kapsner R, Penvari C, et al. Molecular identification of bacteria in bronchoalveolar lavage fluid from children with cystic fibrosis. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2007 Dec 18;104(51):20529–33.
31. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C, et al. Disordered Microbial Communities in Asthmatic Airways. PLoS One. 2010 Jan 5;5(1):e8578.
32. Huang YJ, Kim E, Cox MJ, Brodie EL, Brown R, Wiener-Kronish JP, et al. A Persistent and Diverse Airway Microbiota Present during Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. OMICS. 2010 Feb;14(1):9–59.
33. Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, DeSantis TZ, Baek MS, Liu J, et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2011 Feb;127(2):372-381.e3.
34. Gomes S, Cavadas B, Ferreira JC, Marques PI, Monteiro C, Sucena M, et al. Profiling of lung microbiota discloses differences in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. Sci Rep. 2019 Sep 6;9(1):12838.
35. Mathieu E, Escribano-Vazquez U, Descamps D, Cherbuy C, Langella P, Riffault S, et al. Paradigms of Lung Microbiota Functions in Health and Disease, Particularly, in Asthma. Front Physiol. 2018 Aug 21;9.
36. Dickson RP, Erb-Downward JR, Freeman CM, McCloskey L, Beck JM, Huffnagle GB, et al. Spatial Variation in the Healthy Human Lung Microbiome and the Adapted Island Model of Lung Biogeography. Ann Am Thorac Soc. 2015 Jun;12(6):821–30.
37. Dickson RP, Martinez FJ, Huffnagle GB. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases. The Lancet. 2014 Aug;384(9944):691–702.
38. O'Dwyer DN, Dickson RP, Moore BB. The Lung Microbiome, Immunity, and the Pathogenesis of Chronic Lung Disease. The Journal of Immunology. 2016 Jun 15;196(12):4839–47.
39. Willner D, Haynes MR, Furlan M, Schmieder R, Lim YW, Rainey PB, et al. Spatial distribution of microbial communities in the cystic fibrosis lung. ISME J. 2012 Feb 28;6(2):471–4.
40. Rosell A, Monsó E, Soler N, Torres F, Angrill J, Riise G, et al. Microbiologic Determinants of Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Arch Intern Med. 2005 Apr 25;165(8):891.
41. Sethi S, Sethi R, Eschberger K, Lobbins P, Cai X, Grant BJB, et al. Airway Bacterial Concentrations and Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2007 Aug 15;176(4):356–61.
42. Akinosoglou KS, Karkoulias K, Marangos M. Infectious complications in patients with lung cancer. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013 Jan;17(1):8–18.
43. Qiao D, Wang Z, Lu Y, Wen X, Li H, Zhao H. A retrospective study of risk and prognostic factors in relation to lower respiratory tract infection in elderly lung cancer patients. Am J Cancer Res. 2015;5(1):423–32.
44. Yu G, Gail MH, Consonni D, Carugno M, Humphrys M, Pesatori AC, et al. Characterizing human lung tissue microbiota and its relationship to epidemiological and clinical features. Genome Biol. 2016 Dec 28;17(1):163.
45. Yan X, Yang M, Liu J, Gao R, Hu J, Li J, et al. Discovery and validation of potential bacterial biomarkers for lung cancer. Am J Cancer Res. 2015;5(10):3111–22.
46. Lee SH, Sung JY, Yong D, Chun J, Kim SY, Song JH, et al. Characterization of microbiome in bronchoalveolar lavage fluid of patients with lung cancer comparing with benign mass like lesions. Lung Cancer. 2016 Dec;102:89–95.
47. Cameron SJS, Lewis KE, Huws SA, Hegarty MJ, Lewis PD, Pachebat JA, et al. A pilot study using metagenomic sequencing of the sputum microbiome suggests potential bacterial biomarkers for lung cancer. PLoS One. 2017 May 25;12(5):e0177062.
48. Greathouse KL, White JR, Vargas AJ, Bliskovsky V V., Beck JA, von Muhlinen N, et al. Interaction between the microbiome and TP53 in human lung cancer. Genome Biol. 2018 Dec 24;19(1):123.
49. Tsay JCJ, Wu BG, Badri MH, Clemente JC, Shen N, Meyn P, et al. Airway Microbiota Is Associated with Upregulation of the PI3K Pathway in Lung Cancer. Am J Respir Crit Care Med. 2018 Nov 1;198(9):1188–98.
50. Sims TT, El Alam MB, Karpinets T V., Dorta-Estremera S, Hegde VL, Nookala S, et al. Gut microbiome diversity is an independent predictor of survival in cervical cancer patients receiving chemoradiation. Commun Biol. 2021 Feb 22;4(1):237.
51. Riquelme E, Zhang Y, Zhang L, Montiel M, Zoltan M, Dong W, et al. Tumor Microbiome Diversity and Composition Influence Pancreatic Cancer Outcomes. Cell. 2019 Aug;178(4):795-806.e12.

Thoracic Medicine
Volume XIII, Issue 4
December 2024

Кореспонденция
Д-р Мария Начева – Соколова
Отделение по пулмология
Втора МБАЛ София ЕАД
бул. Христо Ботев 120, София

Correspondence
Mariya Nacheva – Sokolova, MD
Department of Pulmonology
Second MHAT – Sofia
120 Hristo Botev Blvd., Sofia, Bulgaria

e-mail:
mariya_sp.nacheva@abv.bg

оригинални статии
Торакална Медицина
Том XIII, бр.4
декември 2024

ТОРАКАЛНА ЕХОГРАФИЯ И ЕХОГРАФСКИ - КОНТРОЛИРАНИ ИНТЕРВЕНЦИИ В ДИАГНОСТИЧНИЯ ПРОЦЕС ПРИ ПЛЕВРАЛНИ ЛЕЗИИ

Т. Михалова[1], Е. Меков[1], Й. Ямакова[2], Р. Петков[1]

Медицински университет – София:
[1] Клиника за лечение на неспецифични белодробни болести и фтизиатрия, УМБАЛ „Свети Иван Рилски“ ЕАД
[2] КАИЛ, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД

Резюме

Торакалното ултразвуково изследване заема важно място в диагностичния подход при плеврални заболявания. То намира все по-голямо приложение не само при изобразяването на плеврални лезии и изливи, но и в контролираното изпълнение на минимално инвазивни биопсични интервенции.

Целта на представеното проучване е да изследва диагностичната стойност на торакалното ултразвуково изследване, съчетано при индикации с ехографски - контролирани трансторакални режещ тип иглени биопсии и торакоцентези при пациенти с ангажиращи плеврата заболявания (със или без наличие на плеврален излив).

Представен е клиничен материал от проспективно проучване през периода 2016 - 2019г., като резултатите от него са съпоставени с тези от ретроспективно проучване, извършено за периода 2006 - 2012г.

Ключови думи: плеврални лезии, плеврален излив, ехографски-контролирани интервенции

original articles
Thoracic Medicine
Volume XIII, Issue 4
December 2024

THORACIC ULTRASOUND EXAMINATION AND ULTRASOUND-CONTROLLED INTERVENTIONS IN THE DIAGNOSTIC PROCESS IN PLEURAL LESIONS

T. Mihalova[1], E. Mekov[1], Y. Yamakova[2], R. Petkov[1]

Medical University of Sofia:
[1] Clinic for Treatment of Non-specific Lung Diseases and Phthisiatry, UMHAT "St. Ivan Rilski";
[2] Department of Anesthesiology and Intensive Care, UMHAT "Alexandrovska"

Abstract

Thoracic ultrasound examination occupies an important place in the diagnostic approach to pleural diseases. Its application is increasing not only in the imaging of pleural lesions and effusions, but also in the controlled performance of minimally invasive biopsy interventions.

The aim of the presented study is to investigate the diagnostic value of thoracic ultrasound examination, combined when indications are available with ultrasound - guided transthoracic true cut needle biopsies and thoracenteses in patients with diseases involving the pleura (with or without pleural effusion).

We present clinical material from a prospective study in the period 2016 - 2019, and the results of the same are compared with those of a retrospective study conducted in the period 2006 - 2012.

Keywords: pleural lesions, pleural effusion, ultrasound - controlled interventions

Торакална Медицина
Том XIII, бр.4
декември 2024

Въведение

Торакалното ултразвуково изследване (УЗИ) заема важно място в диагностичния подход при плеврални заболявания. То намира все по-голямо приложение не само при изобразяването на плеврални лезии и изливи, но и в контролираното изпълнение на минимално инвазивни биопсични интервенции с цел хистологична верификация на различни малигнени и бенигнени процеси с плеврално ангажиране.

УЗИ при плеврални заболявания е ориентирано основно към откриване на плеврални изливи, пневмоторакс и солидни плеврално - базирани лезии – такива, които произхождат първично от висцералната и париеталната плеври или ги ангажират вторично. **Заболяванията, засягащи плеврите, са честа патология в развитите страни – до 3/1000 от популацията на година** [1], като най-висока е честотата на плеврални изливи при сърдечна недостатъчност, следвана от злокачествени болести, пневмонии и белодробен тромбоемболизъм (БТЕ). Честотата на туберкулозните изливи в тези страни е относително ниска, докато в слабо развитите страни тя е доста повисока [2]. Анализът на заболеваемостта при пациенти с плеврален излив с неясна етиология сочи, че в над 50% от случаите същите са впоследствие диагностицирани като неопластични по произход [3]. В около половината от случаите малигнените изливи са с произход от карцином на млечна жлеза или бял дроб, след което в низходящ ред се нареждат неопластичните заболявания на яйчници, гастроинтестинален тракт, лимфоми, мезотелиом и др. [4,5,6]. За България заболеваемостта от най-честите злокачествени процеси, проявяващи се с наличие на малигнен плеврален излив и характеризиращи се с висока социална значимост, са съответно: за карцинома на млечната жлеза – 1.2/ 100 000 мъже и 98.8/ 100 000 жени, с пик за възрастта 60–64г. и за белодробния карцином – 84.1/ 100 000 мъже и 21.9/ 100 000 жени с пик за възрастта 65–69г. по данни от Националния раков регистър към 2016г. Отново за 2016г. общата заболеваемост е 0.5/ 100 000 души за първични неоплазии, засягащи сърце, медиастинум и плевра в България (включващи и данните за малигнен плеврален мезотелиом), като за отделните полове това са съответно 0.8/ 100 000 мъже и 0.3/ 100 000 жени с пик във възрастта 60–69г. [5,6]. В 84 – 92% от случаите заболяването мезотелиом на плеврата протича с плеврален излив [7,8], но превид най-често неспецифичните начални оплаквания на пациентите, диагнозата се отлага във времето обичайно с около 6 мес. [6,9]. За всички плеврални заболявания с неопластична и голяма част от тези с възпалителна генеза критично важно за прогнозата и за провеждането на адекватно лечение е поставянето на своевременна и точна морфологична диагноза.

УЗИ на плеврата е изключително чувствителен образно-диагностичен метод – може да

Introduction

Thoracic ultrasound examination (USE) occupies an important place in the diagnostic approach to pleural diseases. Its application is increasing not only in the imaging of pleural lesions and effusions, but also in the controlled performance of minimally invasive biopsy interventions aiming histological verification of various malignant and benign processes with pleural involvement.

The USE in pleural diseases is mainly oriented towards the detection of pleural effusions, pneumothorax and solid pleural - based lesions – those originating primarily from the visceral and parietal pleura or involving them secondarily. **Diseases affecting the pleura are a common pathology in the developed countries: up to 3/1000 of the population per year** [1], with the highest frequency of pleural effusions in heart failure, followed by malignant diseases, pneumonia and pulmonary thromboembolism (PTE). The frequency of tuberculous pleurisy in these countries is relatively low, while in underdeveloped countries it is much higher [2]. The analysis of morbidity in patients with pleural effusion of unclear etiology indicates that in more than 50% of cases, the same were subsequently diagnosed as neoplastic in origin [3]. In about half of the cases, malignant effusions originate from carcinoma of the mammary gland or lungs, followed in descending order by neoplastic diseases of the ovaries, gastrointestinal tract, lymphomas, mesothelioma, etc. [4,5,6]. For Bulgaria, the incidence of the most frequent malignant processes, manifested by the presence of malignant pleural effusion and characterized by high social significance, are respectively: for carcinoma of the mammary gland - 1.2/ 100 000 men and 98.8/ 100 000 women, with a peak for the age 60 – 64, and for lung carcinoma - 84.1/ 100 000 men and 21.9/ 100 000 women with a peak for the age of 65 - 69 years according to data from the National Cancer Registry round 2016. Again for 2016 the total incidence is 0.5/100 000 people for primary neoplasms affecting the heart, mediastinum and pleura in Bulgaria (including the data for malignant pleural mesothelioma), and for the individual sexes these are respectively 0.8/ 100 000 men and 0.3/ 100 000 women with a peak at the age of 60 - 69 [5,6]. In 84 - 92% of cases, the disease mesothelioma of the pleura occurs with a pleural effusion [7,8], but due to the most often non-specific initial complaints of the patients, the diagnosis is usually delayed by about 6 months [6,9]. For all pleural diseases with a neoplastic and for a large part of those with an inflammatory genesis, a prompt and accurate morphological diagnosis is critically important for the prognosis and for the implementation of adequate treatment.

USE of the pleura is an extremely sensitive diagnostic imaging method – it can visualize

Thoracic Medicine
Volume XIII, Issue 4
December 2024

визуализира плеврални задебелявания над 2 – 3mm и минимални количества плеврални изливи, превъзхождайки стандартните рентгенологични методи [10,11]. Предизвикателство за клиницита представляват възможностите за ехографска диагностика на плевралните заболявания и съчетанието им с ехографски – контролирани (ЕК) минимално инвазивни манипулации с цел акуратна хистологична верификация.

Цели и задачи

Цел на настоящото проучване е да установи до каква степен торакалното УЗИ подпомага етапите на диагностичния процес при заболявания на плеврата (плеврални лезии, съпътствани или не от плеврален излив) и да определи диагностичното значение и възможните усложнения от ЕК интервенционални манипулации – трансторакална режещ тип иглена биопсия (ЕК – ТТРБ) при лезии, изискващи морфологична верификация, както и торакоцентеза (ЕК – Т), ако същата е предприета при наличен съпътстващ плеврален излив. Резултатите от представеното проспективно проучване се съпоставят с резултатите от предходно извършено в страната подобно ретроспективно проучване.

Материали и методи

Настоящето проспективно проучване е проведено в периода 2016 - 2019г. и обхваща 271 пациента с лезии с плеврално ангажиране, съпътствани или не от плеврален излив, при които са извършени ехография на торакс и ЕК интервенции: ЕК – ТТРБ (n = 364) и ЕК – Т (n = 138), **фиг. 1 А и Б**. Пациентите са 103 жени и

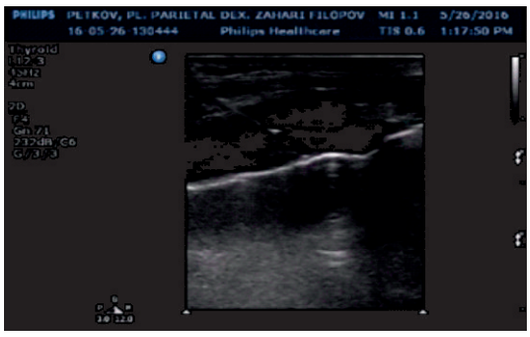
pleural thickenings over 2 - 3mm and minimal amounts of pleural effusions, exceeding standard radiological methods [10,11]. Challenges for the clinician are the possibilities for ultrasonographic diagnosis of the pleural diseases and their combination with ultrasound - controlled (USC) minimally invasive manipulations targeting an accurate histological verification.

Tasks and purposes

The aim of the current study is to establish the extent to which thoracic USE supports the stages of the diagnostic process in pleural diseases (pleural lesions with or without concomitant pleural effusions), and to determine the diagnostic significance and possible complications of USC interventional manipulations - transthoracic true cut needle biopsy (USC - TTTNB) in lesions requiring morphological verification, as well as thoracentesis (USC - T), if the same was undertaken in the presence of a concomitant pleural effusion. The results of the presented current prospective study are compared with the results of a similar previous retrospective study conducted in the country.

Materials and methods

The current prospective study was conducted in the period 2016 - 2019 and included 271 patients with lesions with pleural involvement, accompanied or not by a pleural effusion, who underwent USE of the thorax and USC interventions: USC – TTTNB (n = 364) and USC – T (n = 138), **Fig. 1 A and B**. The patients were 103



Фиг. 1А. Изпълнение на ЕК – ТТРБ на лезия на париеталната плевра, впоследствие хистологично верифицирана метастаза от ниско-диференциран карцином (червената стрелка маркира биопсичната игла).

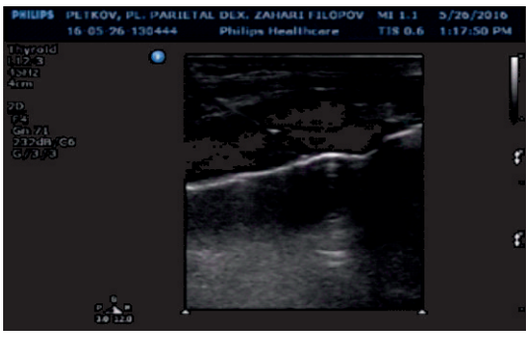
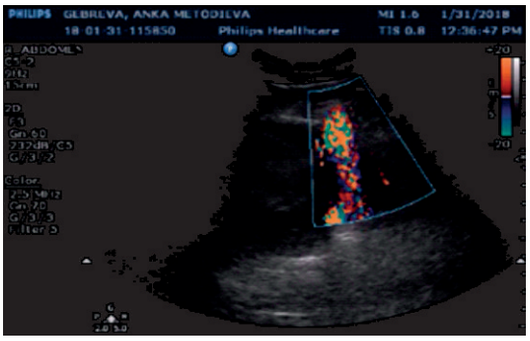


Fig. 1A. Execution of UC - TTTNB of a lesion of the parietal pleura, subsequently histologically verified as metastasis of a low-differentiated carcinoma (red arrow marks the biopsy needle).



Фиг. 1Б. Изпълнение на ЕК – торакоцентеза при пациентка с малигнен плеврален излив в резултат на първичен белодробен аденокарцином [6].

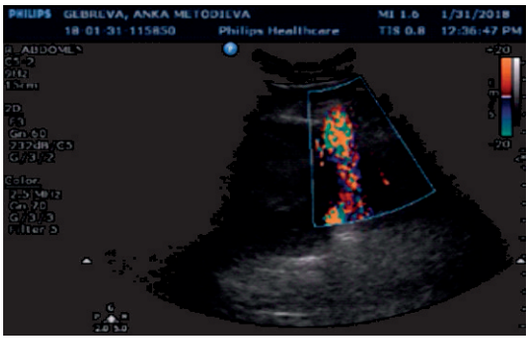


Fig. 1B. Performance of UC - T in a patient with malignant pleural effusion as a result of primary lung adenocarcinoma [6].

Торакална Медицина
Том XIII, бр.4
декември 2024

168 мъже на възраст от 24г. до 96г., средна за мъжете – 66.51 ± SD 11.35г. и средна за жените – 65.78 ± SD 12.55г. Обхванати чрез ЕК биопсична манипулация са лезии на плеврата, субплеврални белодробни паренхимни лезии, формации на гръдната стена и други обекти по преценка на оператора – медиастинални лезии и периферни лифни възли. Акцент в настоящето изложение са извършените **ЕК – ТТРБ на плевра: n = 113 биопсии**, от които съответно n = 9 са изпълнени с true cut "режещ" тип игла 14G, n = 47 са направени с игла 16G и n = 57 – с игла 18G, при стъпка на отрязване на цилиндър от тъканта 20mm. Приложена е локална анестезия при изпълнение на манипулациите с 10 – 20ml 1% разтвор на Lidocaine. Контраиндицирани за участие в проучването са болни с коагулационни отклонения (INR > 1.4; тромбоцитопения < 50 x 10^9/L; aPTT > 1.4 пъти нормата), абсолютни противопоказания за интервениране от страна на сърдечно-съдовата система, както и лезии, които не са били достъпни за ехографска визуализация.

Използвани са следните ехографски апарати: PHILIPS EnVisor HD 11 XE, оборудван със секторен, конвексен и линеарен трансдюсери със съответна работна честота, както следва 2.0 - 3.5MHz, 3.0 - 5.0MHz, 5.0 - 12.0MHz; Color, Angio и pulse wave Doppler опции; и PHILIPS Affinity 50G, снабдени освен с гореизброените трансдюсери, също така и със специален софтуер за визуализация и обработка на образи при приложение на контрастна материя (Contrast – enhanced ultrasound – CEUS). За целите на CEUS е използван нисък работен механичен индекс (< 0.7), а осъщественото наблюдение и запис на таргетната лезия е поне 30 sec. Като ехографски прозорец се използват интеркосталните пространства, горна торакална апертура, както и трансдиафрагмален достъп [6].

Полученият биопсичен материал се изследва светлинно микроскопски при оцветяване с хематоксилин – еозин, специални методи Van Gieson, Gommory, Mallory, PAS, като при съответните индикации са извършвани имунохистохимични и генетични изследвания.

Резултати

Нативно УЗИ се извърши при всичките 271 пациента, като при 21 УЗИ се последва от извършване на CEUS (при 17 с контрастна материя SonoVue, а при 4 с агента ажитиран Gelafusine 4% самостоятелно или паралелно приложен със SonoVue).

Ангажиране на париеталната плевра се наблюдаваше при 169 от общо 271 пациента (62.36%), от които 9 преминаха УЗИ с CEUS. Париеталната плевра се счете за патологично променена ако беше задебелена (дифузно или неравномерно); при налични нодуларни лезии; при заличен контур (инфилтрация); при визуализация на солидни лезии, свързани с нея; при наличие на калцификати; при

women and 168 men aged from 24 up to 96 years, average for men – 66.51 ± SD 11.35 years and mean for women – 65.78 ± SD 12.55 years. Covered by an USC biopsy manipulation were pleural lesions, subpleural lung parenchymal lesions, chest wall formations and other objects at the estimation of the operator, for example mediastinal lesions and peripheral lymph nodes. Our presentation is focused on the **USC - TTTNB performed on the pleura: n = 113 biopsies**, of which respectively n = 9 were achieved with a true cut ("cutting" type) needle 14G, n = 47 were made with a 16G needle and n = 57 with an 18G needle, at the cutting step of 20mm tissue. Local anesthesia was applied during the manipulations with 10 - 20 ml of 1% Lidocaine solution. Patients with coagulation abnormalities (INR > 1.4; thrombocytopenia < 50 x 109/L; aPTT > 1.4 times normal value), absolute contraindications for invasive manipulations from the cardiovascular status, and lesions that were not visible for the US imaging method were contraindicated for inclusion in the study.

The following ultrasound devices were used: PHILIPS EnVisor HD 11 XE, equipped with sector, convex and linear probes, with respective operating frequency of 2.0 - 3.5MHz, 3.0 - 5.0MHz, and 5.0 - 12.0MHz; Color, Angio and pulse wave Doppler options; and PHILIPS Affiniti 50G, equipped not only with the above mentioned probes, but also with a special software for visualization and image processing when a contrast medium was applied (Contrast - enhanced ultrasound - CEUS). For the purposes of CEUS, a low working mechanical index (< 0.7) was used, and the observation and recording time of the target lesion was at least 30sec. The intercostal spaces, upper thoracic aperture, and transdiaphragmatic access were used as a sonographic window [6].

The obtained biopsy material was examined under a light microscope when stained with hematoxylin - eosin, special methods Van Gieson, Gommory, Mallory, PAS, and for relevant indications were performed also immunohistochemical and genetic analyses.

Results

Native USE was performed in all 271 patients, and in 21 US it was followed by CEUS (in 17 with the contrast medium SonoVue and in 4 with the agent agitated Gelafusine 4% alone or alongside with SonoVue).

Parietal pleural involvement was observed in 169 of a total of 271 patients (62.36%), of whom 9 underwent CEUS. The parietal pleura was considered pathologically altered if it was thickened (diffusely or unevenly); in case of nodular lesions; in case of obliterated contour (infiltration); when visualizing solid lesions associated with it; in the presence of calcifications; if fibrin fibers or depositions were visualized, which needed to be

Thoracic Medicine
Volume XIII, Issue 4
December 2024

визуализиация на фибринови повлекла и отложен фибрин, които следваше да бъдат отличени от нодуларни лезии.

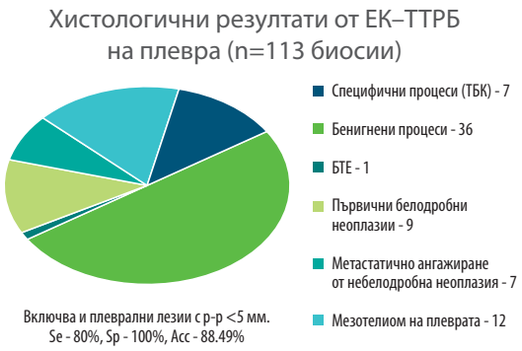
УЗИ установи засягане на висцералната плевра при 241 пациента (88.93%), при 21 УЗИ извършено с CEUS. Ангажирането на висцералната плевра се представяше като: нарушения в контура (неравност, задебеляване, променена ехогенност); пълно заличаване на контура на същата; наличие на нодуларни лезии; отлагане на калцификати; адхезии с намалена или липсваща респираторна подвижност.

ЕК - ТТРБ на плевра е предприета при n = 72 пациента от всички 271. От извършените общо **n = 113** биопсии 16 биопсии при 6 пациента са изпълнени в условия на приложена CEUS. Средното съотношение е 1.59 биопсии/пациент и 2.67 биопсии/пациент с CEUS. При 42 пациента е интервенирано вдясно (при 3 с CEUS), при 30 пациента – вляво (при 3 с CEUS). Доказани хистологично са следните процеси (**фиг. 2 и 3 А–Г**): в 7 случая – специфичен процес (хистологични изменения в подкрепа на работна диагноза туберкулозен плеврит); в 37 случая – ангажиране от друг неспецифичен възпалителен процес (2 в условия на CEUS), от които 1 пациент с грануломатозно възпаление на плеврата след преживяна БТЕ (верификация с помощта на CEUS); 28 случая на ангажиране на плеврата от злокачествено заболяване (3 с приложение на CEUS) – 9 с първична белодробна неоплазия, 7 с метастатично ангажиране от небелодробна неоплазма и 12 малигнени плеврални мезотелиома.

distinguished from nodular lesions.

The USE found involvement of the visceral pleura in 241 patients (88.93%), in 21 USE was performed with CEUS. Involvement of the visceral pleura was presented as: contour breaking (roughness, thickening, altered echogenicity); complete erasure of the outline of the pleura; presence of nodular lesions; deposition of calcifications; adhesions with reduced or absent respiratory motility.

USC - TTTNB of the pleura was undertaken in n = 72 patients out of all 271 in the study. Of the total **n = 113** biopsies performed, 16 biopsies in 6 patients were achieved in CEUS conditions. The mean ratio was 1.59 biopsies / patient and 2.67 biopsies / patient with CEUS. In 42 patients the intervention was implemented on the right side (in 3 with CEUS); in 30 patients, respectively, on the left (in 3 of them with CEUS). The following pathological processes were histologically proven (**Figs. 2 and 3 A - D**): in 7 cases – a specific process (histological changes supporting the working diagnosis of a tuberculous pleurisy); in 37 cases – an involvement of another non-specific inflammatory process (2 achieved in CEUS conditions), of which 1 patient with a granulomatous inflammation of the pleura after undergoing PTE (verification using CEUS method); 28 cases of pleural involvement from malignancy (3 with CEUS application), as follows: 9 with a primary pulmonary neoplasia, 7 with metastatic involvement of non-pulmonary neoplasms and 12 malignant pleural mesotheliomas.



Фиг. 2. Получени хистологични резултати от направените ЕК – ТТРБ на плевра [6].

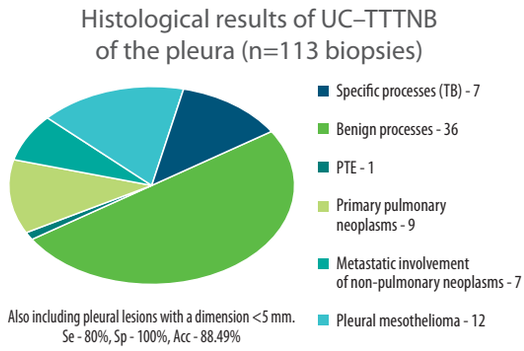
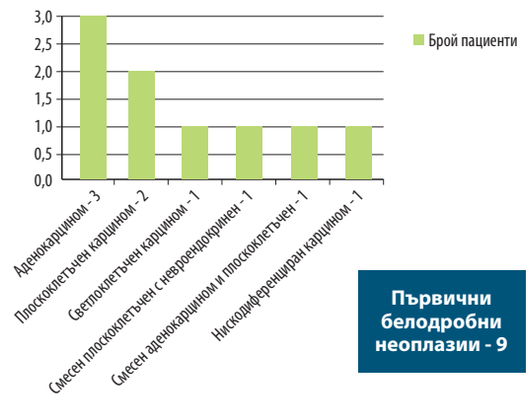


Fig. 2. The histological results obtained from the performed USC - TTTNB of the pleura. *(Abbreviations: TB - tuberculosis, PTE - pulmonary thromboembolism)* [6].



Фиг. 3а. Хистологично верифицирани при ЕК – ТТРБ на плевра и съответния брой пациенти:
Първични белодробни неопластични заболявания

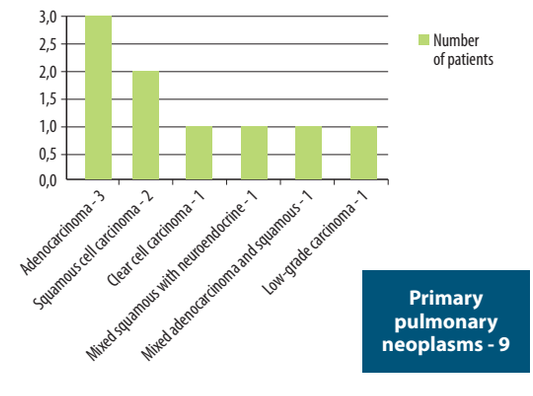
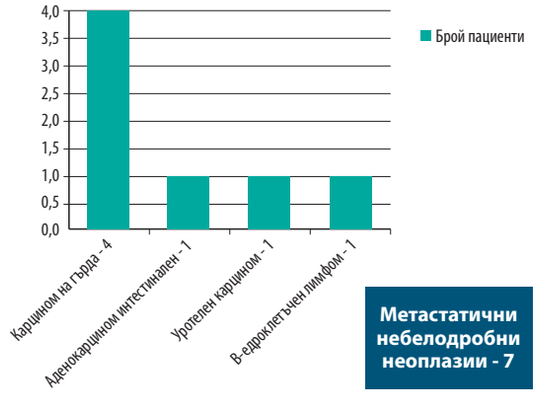


Fig. 3a. Histologically verified pathologies in USC - TTTNB of the pleura and the corresponding number of patients:
Primary lung neoplastic diseases

Торакална Медицина
Том XIII, бр.4
декември 2024



Фиг. 3б. Хистологично верифицирани при ЕК – ТТРБ на плевра и съответния брой пациенти:
Метастатични небелодробни неопластични заболявания

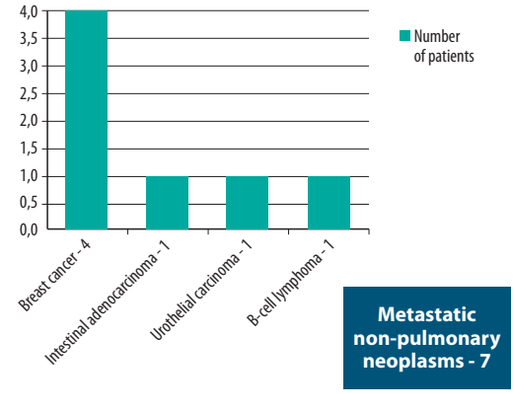
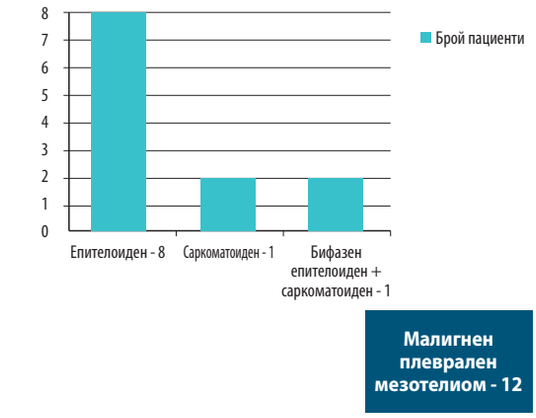


Fig. 3b. Histologically verified pathologies in USC - TTTNB of the pleura and the corresponding number of patients:
Metastatic non-pulmonary neoplastic diseases



Фиг. 3в. Хистологично верифицирани при ЕК – ТТРБ на плевра и съответния брой пациенти:
Малигнени плеврални мезотелиоми

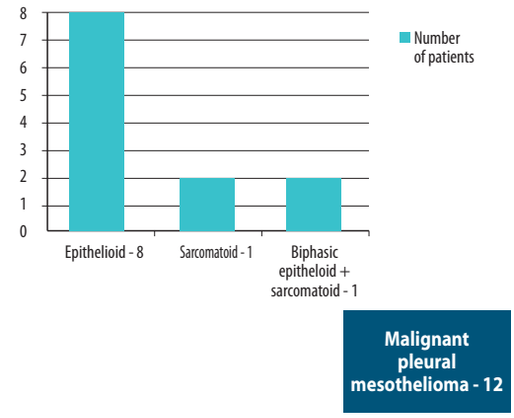
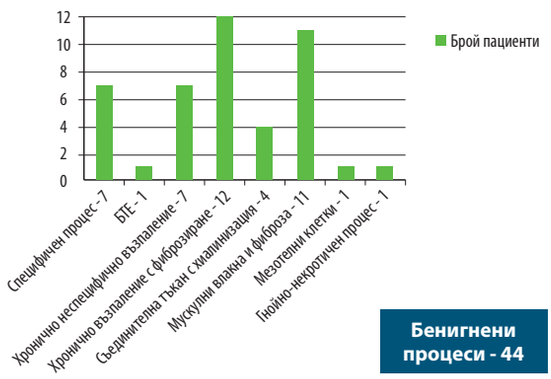


Fig. 3c. Histologically verified pathologies in USC - TTTNB of the pleura and the corresponding number of patients:
Malignant pleural mesothelioma



Фиг. 3г. Хистологично верифицирани при ЕК – ТТРБ на плевра и съответния брой пациенти:
Бенигнени заболявания с плеврално ангажиране [6].

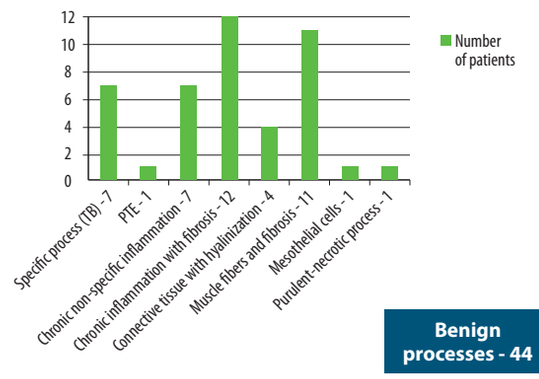


Fig. 3d. Histologically verified pathologies in USC - TTTNB of the pleura and the corresponding number of patients:
Benign diseases with pleural involvement [6].

ЕК – ТТРБ на плевра показва много добри резултати по отношение на получената морфологична верификация. Не се наблюдават фалшиво положителни резултати, които да подведат клинициста за наличие на неоплазма, когато такава реално анатомично няма. Коректно хистологична верификация на процеса се наблюдава при **62** пациента или общо при **n = 100** от биопсиите **(88.5%)**. В **11.5%** от случаите (n = 13 от 113 биопсии при 10 пациента) не се достига до верификация на туморна тъкан, при възможно допустимо ангажиране плеврата и последващо доказване на неоплазма при болния чрез друг метод. Тези случаи могат да имат своето логично обяснение – наличие на парамалигнен излив без

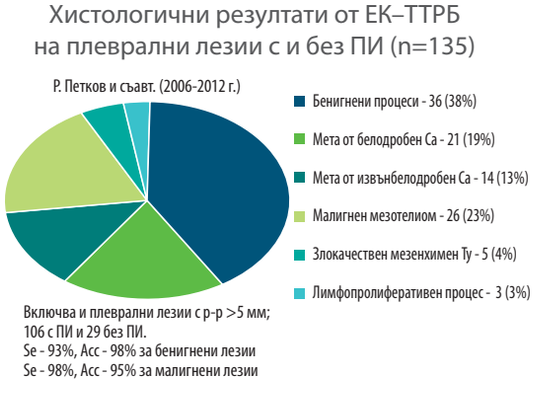
USC - TTTNB of the pleura showed very good results in terms of the obtained morphological verification. There were no false positive results to mislead the clinician about the presence of a neoplasm when no real anatomical one existed. Correct histological verification of the process was observed in **62** patients or a total of **n = 100** of the biopsies **(88.5%)**. In **11.5%** of cases (n = 13 of 113 biopsies in 10 patients) verification of tumor tissue was not achieved, with a possible permissible involvement of the pleura and a subsequent detection of neoplasm in the patient by another method. These cases may have their logical explanation: The presence of a paramalignant effusion without the growth of tumor cells in the pleura, a nonspecific inflammatory reac-

прорастване на туморни клетки по плеврата, неспецифична възпалителна реакция на същата паралелно с неоплазмата, неточно подбрано биопсично място, технически трудно достъпна за интервениране лезия [6].

ЕК – ТТРБ на плеврата в настоящето проучване се отличава със сензитивност Se = 80%, специфичност Sp=100%; позитивна предсказваща стойност PPV=100%; негативна предсказваща стойност NPV=78.69%; акуратност Acc = 88.49%, като тези данни са съпоставими с докладваните в световната литература и малко по-ниски като успеваемост от докладваните от Р. Петков и съавт. в ретроспективното проучване, проведено за периода м.01.2006 г. – м.12.2012 г. (фиг. 4) [6,12]. По-различното в настоящето проучване е не толкова по-краткият период на подбор при почти съпоставим брой пациенти и биопсични манипулации, колкото фактът, че се интервенира при много по-малки по размер плеврални лезии, а също така и в случаи, когато плеврата е **с дебелина < 5mm (изключващ критерий за биопсия в предходното проучване)**. Също така в настоящето проучване единични са случаите на пациенти, които са били впоследствие насочвани за извършване на VATS или друг високо интервенционален метод в условия на обща анестезия за продължаване на диагностичните мероприятия и постигане на окончателна диагноза, когато възможностите на терапевта оператор са били изчерпани [6].

tion of the same in parallel with the neoplasm, an inaccurately selected biopsy site, or a technically difficult for intervention lesion [6].

USC - TTTNB of the pleura in the present study was characterized by sensitivity Se = 80%, specificity Sp = 100%; positive predictive value PPV = 100%; negative predictive value NPV = 78.69%; accuracy Acc = 88.49%, as these data were comparable to those reported in the world literature and slightly lower as success than those reported by R. Petkov et al. in the survey conducted for the period January 2006 – December 2012 (Fig. 4) [6,12]. The difference in the present study was not the shorter selection period in almost comparable numbers of patients and biopsy procedures, as the fact, that it was intervened in much smaller pleural lesions, as well as in cases where the pleura was **with a thickness < 5mm (excluding criterion for biopsy in the previous study)**. Also in the current study, there were isolated cases of patients subsequently referred for VATS or another highly interventional method under general anesthesia, in order to continue with the diagnostic activities and achieve a definitive diagnosis when the physician's capabilities were expended [6].



Фиг. 4. Хистологични резултати от направеното през 2006-2012г. от Р. Петков и съавт. проучване при плеврални лезии с и без съпътстващ плеврален излив [6,12].
(Съкращения: ПИ – плеврален излив, мета – метастази).

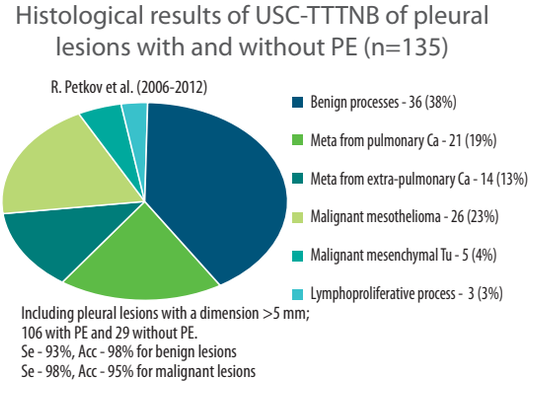


Fig. 4. Histological results from the study performed in 2006-2012 by R. Petkov et al. in pleural lesions with and without a concomitant pleural effusion [6,12].
(Abbreviations: PE - pleural effusion, meta - metastases).

При обхванатите в настоящето проучване 271 пациента с ангажиращи плеврата лезии са извършени общо **n=144 плеврални пункции** (139 са ЕК - Т и 5 са неконтролирани) на **126 от тези пациенти**, предимно с диагностичен характер, в избрани случаи – с преминаване към отбременителна торакоцентеза. Средно това са 1.14 торакоцентези/пациент, тъй като някои от пациентите са пунктирани неколкократно. При 8 пациента в условия на обработка с CEUS са извършени общо 8 торакоцентези. При ЕК контролираните манипулации при 66 пациента интервенцията е изпълнена вдясно, при 60 пациента – вляво, като за обработените с CEUS това са съответно 3 вдясно и 5 вляво. В

In the included in the present study 271 patients with lesions involving the pleura, a total of **n = 144 pleural punctures** were performed in **126 of these patients** (139 were USC - T and 5 were without US control), mostly of them having a diagnostic nature, in selected cases with a transition to therapeutic thoracentesis. On average, this was 1.14 thoracentesis / patient, as some of the patients were punctured several times. A total of 8 thoracentesis was performed in 8 patients under CEUS conditions. In the USC manipulations in 66 patients the intervention was performed on the right side, in 60 patients - on the left, and for those treated with CEUS these were respectively 3 on the right and 5 on the left.

Торакална Медицина
Том XIII, бр.4
декември 2024

87 от предприетите торакоцентези е евакуирано количество течност между 20 - 25 ml, при 50 от торакоцентезите е евакуирано количество от 30 - 1550ml, като при 46 от тях обемът е > 100 ml и при 4 < 100 ml. Общо 7 торакоцентези са били технически по-трудни за изпълнение поради много малкия обем патологочно акумулирана течност в плевралната кухина, като при тях под ехографски контрол е евакуирано количество между 3 – 17 ml, предоставено за последващи диагностични мероприятия. При пациентите с извършени плеврални пункции след обработка с CEUS количествата евакуирана течност се движат между 3 - 4ml и 120 ml. В 141 от случаите течността е подложена на патоморфологично изследване.

Последващата обработка на плевралната течност за цитологично изследване в търсене на туморни клетки установява в **n=32** плеврални пунктата наличие на атипични клетки, което представлява **22.695%** от всички изследвани пунктати в проучването (общо 141) и **39.024%** от пациентите с доказани неоплазии (общо 82 пунктата на плеврални изливи, съпътстващи малигнено заболяване).

В настоящето проучване **не се наблюдаваха усложнения** при извършването на ЕК биопсични интервенции на плеврата (ЕК – ТТРБ и ЕК – Т). Не се наблюдаваха и усложнения в периода на стационарно наблюдение на пациента след изпълнението на манипулациите [6].

Дискусия

УЗИ на плеврата е бърз, достъпен, безвреден и изключително прецизен образно-диагностичен метод, който може да визуализира патологични промени по висцерална и париетална плеври, а така също и минимални количества плеврални изливи, превъзхождайки стандартните рентгенологични методи [10, 11].

Като суспектни за засягане на плеврата от злокачествен процес се интерпретираха ехографските маркери, предложени от *Qureshi et al.* [6,13], а именно – плеврално задебеляване (париетална и/или висцерална костална плевра > 10mm и > 7mm за диафрагмална); нодуларни лезии по париеталната костална и диафрагмална плевра; чернодробни метастази. Към тях бяха добавени още маркерите: бързо нарастващ плеврален излив; нодуларни лезии по висцералната плевра; липса на респираторна подвижност между висцералната плевра в зоната на таргетната пулмонална лезия и париеталната плевра, с особено внимание когато структурите на плеврата са заличени; солидна туморна плеврална лезия с неравни граници; категорични данни за инфилтрация на таргетната лезия в съседните структури и органи; таргетна лезия с Doppler и CEUS данни за неоангиогенеза съгласно перфузионните характеристики; наличие на патологични периферни лимфни възли. За висцералната плевра беше доста по-трудно да се установи засягането ѝ от неопластични проце-

In 87 of the thoracentesis undertaken in the study an amount of liquid between 20 - 25ml was evacuated, in 50 of the thoracentesis an amount of 30 - 1550ml, as in 46 of them the volume was > 100ml and in 4 < 100ml. A total of 7 thoracentesis were technically more difficult to perform due to the very small volume of pathologically accumulated fluid in the pleural cavity, and an amount between 3 - 17ml was evacuated under US control and provided for subsequent diagnostic activities. In patients with performed pleural punctures after application of CEUS, the amounts of evacuated fluid ranged between 3 - 4ml and 120ml. In 141 of the cases, the fluid was subjected to pathomorphological examination.

The subsequent processing of the pleural fluid for cytological examination in search of tumor cells revealed the presence of atypical cells in **n = 32** pleural effusions, which represented **22.695%** of all examined effusions in the study (141 in total) and **39.024%** of the patients with proven neoplasms (82 in total of the pleural effusions, accompanying a malignant disease).

In the present study, **no complications were observed** when USC interventions were performed: USC - TTTNB and USC – T respectively. No complications were observed during the hospital stay period of observation of the patient after the invasive manipulation [6].

Discussion

The USE of the pleura is a fast, accessible, harmless and extremely accurate diagnostic imaging method that is able to visualize pathological changes in the visceral and parietal pleura, as well as minimal amounts of pleural effusions, overmatching the standard radiological methods [10,11].

The ultrasonographic markers proposed by *Qureshi et al.* were interpreted as suspicious for involvement of the pleura by a malignant process [6,13], namely: pleural thickening (parietal and/or visceral costal pleura > 10mm and > 7mm for diaphragmatic pleura); nodular lesions on the parietal costal and diaphragmatic pleura; liver metastases. Following markers were added to them: a rapidly growing pleural effusion; nodular lesions on the visceral pleura; lack of respiratory mobility between the visceral pleura in the area of the target pulmonary lesion and the parietal pleura, with particular attention when the pleural structures were destroyed; a solid tumor pleural lesion with uneven borders; definite data on infiltration of the target lesion to adjacent structures and organs; a target lesion with Doppler and CEUS data for neoangiogenesis according to its perfusion characteristics; presence of pathological peripheral lymph nodes. For the visceral pleura, it was much more difficult to establish its involvement by neoplastic disorders, due to the fact that it demonstrated changes in all pathological processes of the lung

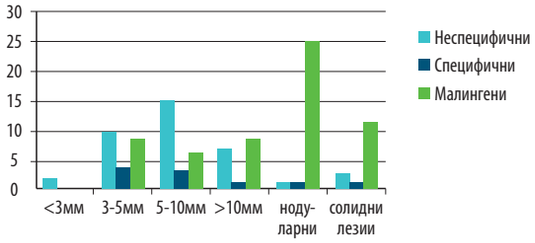
Thoracic Medicine
Volume XIII, Issue 4
December 2024

си, поради факта, че същата демонстрираше промени при всички патологични процеси на белодробния паренхим – бенигнени и малигнени, като съответно се налагаше детайлно УЗ охарактеризиране на подлежащите структури [6].

Солидните плеврални лезии в настоящето проучване бяха задължително подложени на ЕК интервенция, а именно ЕК – ТТРБ с оглед морфологична верификация. От хистологичните резултати прави впечатление, че ЕК биопсични интервенции върху нодуларни и солидни плеврални лезии в по-голямата част от случаите верифицират неопластично заболяване **(фиг. 5)** [6].

parenchyma – benign and malignant, thus requiring a detailed US characterization of the underlying structures [6].

The solid pleural lesions in the current study were necessarily subjected to an USC intervention, namely USC – TTTNB in order to achieve morphological verification. From the histological results, it makes an impression that USC biopsy interventions on nodular and solid pleural lesions in the majority of cases verified neoplastic diseases **(Fig. 5)** [6].



Фиг. 5. Хистологични резултати от биопсичните изследвания на париеталната плевра в проучването от 2016 – 2019г. В същото е интервенирано и при плевра с дебелина < 5mm [6].

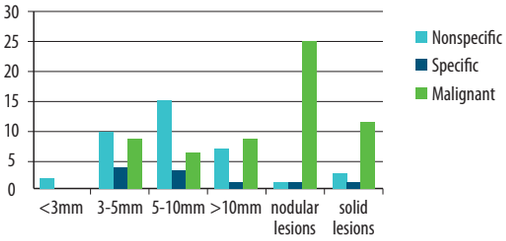


Fig. 5. Histological results of biopsies of the parietal pleura in the 2016 - 2019 study. In the same study the pleura with a thickness < 5 mm was also intervened [6].

В обобщение би могло да се каже, че данните от резултатите на проведените ЕК – Т и ЕК – ТТРБ при плеврални лезии, съпътствани или не от плеврални изливи в настоящето проучване, са съпоставими с докладваните в световната литература. Наблюдава се малко по-ниска успеваемост на същите спрямо съобщените от *Р. Петков и съавт.* в проучването, проведено за периода 01.2006 г. – 12.2012 г. **(фиг. 4)** [6,12]. По-различното в настоящето проучване е именно интервенирането при много по-малки по размер плеврални лезии, а също така и в случаи, когато плеврата е с дебелина < 5 mm. Използваното количество плеврална течност за диагностични цели е с таргетен обем 20 ml, като в единични случаи, а именно при изпълнението на 7 торакоцентези, е работено с малък обем (3–17 ml) поради визуализираното чрез торакално УЗИ критично малко количество течност в плевралната кухина изобщо и теоретично съществуващият повишен риск за ятрогенно усложнение при пациента от евентуална евакуация на по-голямо количество течност. Възможността за ехографски контрол на манипулациите ЕК – ТТРБ и ЕК – Т позволява изключителното им прецизиране и минимизира риска от усложнения.

In summary, we could state that the data from the results of USC - T and USC - TTTNB performed in pleural lesions, accompanied or not by pleural effusions in the current study, are comparable to those reported in the world literature. There was a slightly lower success rate of the procedures compared to those reported by *R. Petkov et al.* in the survey conducted for the period January 2006 – December 2012 **(Fig. 4)** [6,12]. What was different in the present study was precisely the intervention in much smaller pleural lesions, and also in cases where the pleura was < 5mm thick. The amount of pleural fluid used for diagnostic purposes had a target volume of 20ml, and in single cases, namely during the performance of 7 thoracenteses, even a smaller volume was used (3 - 17ml) due to the critically small amount of fluid in general in the pleural cavity visualized by thoracic ultrasound and the theoretically existing increased risk for an iatrogenic complication in the patient from possible evacuation of a larger amount of fluid. The possibility of ultrasound control of the manipulations USC - TTTNB and USC - T allowed their extreme refinement and minimized the risk of complications.

Заключение

УЗИ на торакс играе важна роля в етапите на диагностичния процес при ангажиращи плеврата заболявания със/или без наличие на плеврални изливи. Приложението му подпомага в значителна част от случаите правилната предварителна оценка на естеството на болестния процес, а така също прецизира

Conclusion

The thoracic USE plays an important role in the stages of the diagnostic process in diseases involving the pleura with or without concomitant pleural effusions. Its application assists the pulmonologist in a significant part of the cases with the correct preliminary assessment of the nature of the disease process, and also specifies

Торакална Медицина
Том XIII, бр.4
декември 2024

извършването на всички минимално инвазивни манипулации – торакоцентеза и режещ тип иглена биопсия. ЕК интервенции се отличават с висока чувствителност, специфичност и акуратност, като и в двете направени в България проучвания не се докладват клинично значими усложнения при извършването им.

Приложението на УЗИ при плеврални заболявания скъсява времето и повишава ефективността на цялостния диагностичен процес при силно редуциран риск от ятрогенни усложнения.

the precise performance of all minimally invasive manipulations – thoracentesis and true cut needle biopsy. USC interventions are characterized by high sensitivity, specificity and accuracy, and in both studies conducted in Bulgaria no clinically significant complications were reported during their performance.

The use of USE in pleural diseases shortens the time and increases the efficiency of the overall diagnostic process with a significantly reduced risk of iatrogenic complications.

Thoracic Medicine
Volume XIII, Issue 4
December 2024

Книгопис:
References:

1. British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. Thorax 2010; Vol 65, Suppl 2.
2. Костов К, Калев Д. Плеврата – текстове за научна и клинична практика при плеврални болести. София 2006г.; стр. 17; 21-23; 80; 159-68.
3. Fenton KN, Richardson D. Diagnosis and management of malignant pleural effusions. Am J Surg 1995; 170:69-74.
4. Prakash UBS, Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. Mayo Clin Proc 1985; 60:158-164.
5. Заболяемост от рак в България, 2016 и 2017г., Том XXVI 2020, стр. 29, 36-37; Издание на Университетска специализирана болница за активно лечение по онкология, Български национален раков регистър; downloaded on 20.07.2021 from: https://www.sbaloncology.bg/index.php/bg/структура/национален-раков-регистър.html
6. Т. Михалова. Ултразвуково изследване в диагнозата на плевралните заболявания. Дисертационен труд, Медицински университет - София, 2021.
7. Ruffie P, Feld R, Minkin S, et al. Diffuse malignant mesothelioma of the pleura in Ontario and Quebec: a retrospective study of 332 patients. J Clin Oncol 1989; 7:1157-1168.
8. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. Eur Respir J 2010; 35:479-95.
9. Boutin C, Rey F. Thoracoscopy in malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. I. Diagnosis. Cancer 1993; 72:389-404.
10. Chira R, Chira A, Saplacan RM et al. Pleural ultrasonography. Pictorial essay. Med Ultrason 2014, Vol. 16, no. 4:364-71.
11. Lumb Ph, Karakitsos D. Critical Care Ultrasound, ELSEVIER Saunders 2015; 2-9; 106-14.
12. Петков Р. Ехографски контролирана трансторакална режеща иглена биопсия при торакални формации. Дисертация. Медицински университет, гр. София, 2011г.
13. Qureshi NR, Rahman NM, Gleeson FV. Thoracic Ultrasound in the diagnosis of Malignant Pleural Effusion, Thorax 2009; 64(2):139-43; downloaded on 04.09.2017 from http://thorax.bmj.com/ - published by group.bmj.com on 13.10.2008.

Кореспонденция
Гл. ас. д-р Теодора Михалова, дм
Медицински университет – София
УМБАЛ „Св. Иван Рилски" ЕАД
Бул. „Акад. Иван Гешов" 15, София

Correspondence
Head assist. prof. Teodora Mihalova, MD, PhD; Medical University – Sofia
UMHAT 'Sv. Ivan Rilski'
15 'Acad. Ivan Geshov' Blvd.
Sofia, Bulgaria

e-mail:
teodora_mihalova@yahoo.com

оригинални статии
Торакална Медицина
Том XIII, бр.4
декември 2024

ОЦЕНКА НА ПРИДЪРЖАНЕТО КЪМ ИНХАЛАТОРНАТА ТЕРАПИЯ НА ПАЦИЕНТИ С ХОББ В БЪЛГАРИЯ

В. Пенчева[1], К. Генов[2], Т. Тодоров[3], С. Качешмаров[4]

[1] Клиника по Пропедевтика на Вътрешните болести, УМБАЛ „Александровска“, Медицински факултет, МУ – София
[2] Медицински факултет, МУ – София
[3] NIQ България
[4] Общопрактикуващ лекар, София

Резюме

Придържането към терапията при пациенти с ХОББ е крайъгълен камък в успеха на лечението. Целта на проведеното проучване е да се оцени придържането към инхалаторната терапия на пациенти с ХОББ в България.Материали и методи: 1880 пациенти с ХОББ са включени в анкета, в която са събрани демографски данни на пациентите и е попълнен въпросник за оценка на придържането (TAI® test; Test of Adherence to Inhalers®) Резултати: Някакъв вид непридържане към инхалаторната терапия се установява при 78.1% от пациентите с ХОББ. Непостоянство в придържането има при 74% от пациентите, съзнателно непридържане – при 65.6% от пациентите, а несъзнателно непридържане - при 11.8% от анкетираните пациенти. Съзнателното и несъзнателно непридържане към инхалаторната терапия показват съществени разлики в отделните административни области. Възрастта, пола и тютюнопушенето не оказват влияние върху придържането на терапията. Като цяло продължителността на заболяването не влияе на несъзнателното непридържане към инхалаторната терапия ($p>0.05$). Непостоянството в придържането към терапията, както и осъзнатото непридържане се влиаят от придължителността на ХОББ. Увеличаване продължителността на болестта с една година увеличава вероятността за непостоянство в придържането 1.286-пъти (OR= 1.286; $p=0.037$). Статистически значима разлика се установява само за несъзнателното непридържане към терапията според вида на използвания инхалатор ($p<0.05$). Заключение: Придържането към инхалаторната терапия при пациенти с ХОББ в България е ниско, като показва различия в отделните области. Коригирането на възможните причини за непридържане би подобрило качеството на живот и прогнозата в тази група пациенти.

Ключови думи: ХОББ, непостоянство в придържането, съзнателно непридържане, несъзнателно непридържане, инхалаторна терапия

original articles
Thoracic Medicine
Volume XIII, Issue 4
December 2024

ASSESSMENT OF ADHERENCE TO INHALED THERAPY IN BULGARIAN COPD PATIENTS

V. Pencheva[1], K. Genov[2], T. Todorov[3], S. Kacheshmarov[4]

[1] Department of Propedeutics of Internal medicine, UMHAT Alexandrovska, Medical University – Sofia, Bulgaria
[2] Medical faculty, Medical university – Sofia, Bulgaria
[3] NIQ Bulgaria – Sofia, Bulgaria
[4] General practitioner – Sofia, Bulgaria

Abstract

Adherence to therapy in patients with COPD is a cornerstone of treatment success. The aim of the conducted survey is to evaluate the adherence to inhaled therapy of COPD patients in Bulgaria. Materials and methods: 1880 COPD patients were included, demographic data were collected and the Test of Adherence to Inhalers® was completed (TAI® test). Results: Some type of non-adherence to inhaled therapy was found in 78.1% of patients. Sporadic non-adherence was present in 74% of patients, deliberate non-adherence – in 65.6%, and unconscious non-adherence – in 11.8%. The analysis of non-adherence by region found that sporadic non-adherence to therapy did not differ statistically significantly across administrative districts. In the cases of deliberate and unconscious non-adherence to inhaled therapy, however, some significant differences in individual regions were reported. Age, gender and smoking status did not influence adherence to therapy for both the country as a whole and for different regions ($p>0.05$ for all). In general, the duration of the disease did not affect unconscious non-adherence to inhaled therapy ($p>0.05$). Both sporadic non-adherence and deliberate non-adherence were influenced by the duration of COPD. An increase in disease duration by one year increased the odds of non-adherence 1.286-fold (OR= 1.286; $p=0.037$). A statistically significant difference was found only for unconscious non-adherence to therapy according to the type of inhaler device used ($p<0.05$), while no such difference was found for sporadic and deliberate non-adherence. Conclusion: Adherence to inhaled therapy in Bulgarian COPD patients is low, showing differences between administrative regions. Correcting the possible causes of non-adherence would improve the quality of life and prognosis in this group of patients.

Keywords: COPD, sporadic non-adherence, deliberate non-adherence, unconscious non-adherence, inhaled therapy

Торакална Медицина
Том XIII, бр.4
декември 2024

Въведение

Хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) е хетерогенно заболяване, резултат от комбинацията между генетични причини и фактори на околната среда, която е предотвратима и лечима. Тя е сред водещите причини за заболеваемост и една от трите основни причини за смърт в световен мащаб към момента (1). Оставена нелекувана, ХОББ води до значително нарушение в качеството на живот, инвалидизация и смърт. Главна роля в превенцията на прогресията на болестта има фармакологичната терапия. Основната й цел е редуциране на симптомите и намаляване на риска от последващи екзацербации. Чрез нея се подобрява здравния статус и физическия толеранс, постига се забавяне в спада на белодробната функция (1,2). За пациентите с ХОББ има различни терапевтични възможности, като основния път на приложение на медикаментите е инхалаторен. За да бъде успешна терапията обаче е необходимо да има дългосрочно придържане към нея (1,3,4). По литературни данни нивото на придържане към терапията при пациенти с ХОББ се движи в много широки граници – между 22% и 78% (2,3,4).

Цел

Целта на проведената анкета е да се оцени придържането към инхалаторната терапия на пациенти с ХОББ в България.

Материали и методи

Анкетата е проведена сред 1880 пациенти с диагноза ХОББ, подбрани на случаен принцип от пациентските досиета на пулмолози, работещи в амбулаторната практика на всичките 28 основни административни центрове в България, като разпределението им е пропорционално. Най-голям брой пациенти са включени от София град (208 от пациентите), а най-малко – от област Търговище (20 пациента).

На всички пациенти е събрана информация за пол, възраст, образование, тютюнопушене (в години), продължителност на болестта и вид на употребяваното инхалаторно устройство – сух прахов инхалатор (Dry Powder Inhaler, DPI) или аерозолен инхалатор под налягане с отмерени дози (pressurised Metered Dose Inhaler, pMDI).

Пациентите са попълнили въпросник за оценка на придържането към инхалаторната тарепия (TAI® Test of Adherence to Inhalers®). Въпросникът се състои от 12 въпроси, които позволяват да се отдиференцират три вида непридържане към терапията – „непостоянство в придържането", „съзнателно непридържане" и „несъзнателно непридържане".

Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a heterogeneous disease, resulting from a combination of genetic causes and environmental factors, which is preventable and treatable. It is among the leading causes of morbidity and one of the three main causes of death worldwide at present (1). Left untreated, COPD leads to a significant impairment in the quality of life, disability and death. Pharmacological therapy plays a major role in the prevention of disease progression. Its main goal is to reduce the symptoms and decrease the risk of exacerbations. Through it, health status and physical tolerance are improved, and a delay in the decline of lung function is achieved (1,2). For patients with COPD, there are various therapeutic options, with the main route of medication administration being inhaled. For successful therapy long-term adherence is necessary (1,3,4). According to literature data, the level of adherence to therapy in patients with COPD varies widely – between 22% and 78% (2,3,4).

Aim

The aim of the conducted survey is to evaluate the adherence to inhaled therapy of COPD patients in Bulgaria.

Materials and methods

The survey was conducted among 1880 COPD patients randomly selected from the patient files of pulmonologists working in the outpatient practice of all 28 main administrative centers in Bulgaria. The distribution was proportional with the largest number of patients from Sofia city (208 of all), and the least – from Targovishte (20 of all).

For all patients, information on sex, age, education, smoking (in years), duration of the disease and type of inhaler used – Dry Powder Inhaler (DPI) or pressurized Metered Dose Inhaler (pMDI), was collected.

Patients completed a Test of Adherence to Inhalers® (TAI® test). The questionnaire consists of 12 questions that make differentiation between three types of non-adherence to therapy possible – "sporadic non-adherence", "deliberate non-adherence" and "unconscious non-adherence".

Thoracic Medicine
Volume XIII, Issue 4
December 2024

Първите 10 въпроса от TAI® теста се попълват индивидуално от пациента, като се оценяват от 1 до 5 точки. Въпроси 11 и 12 се попълват от медицинския специалист, като се оценяват с 1 или 2 точки. При резултат под 25 точки на първите 5 въпроса е налице "непостоянство в придържането" към терапията. При резултат под 25 точки от отговорите на въпроси от 6 до 10 е налице "съзнателно непридържане" към инхалаторната терапия, а при резултат под 4 точки на въпроси 11 и 12 се касае за "несъзнателно непридържане" към терапията.

Статистическата обработка на данните е проведена с помощта на SPSS 22. Описателният анализ е направен с определяне на средна стойност и стандартно отклонение. Методът на хи-квадрат е използван за търсене на статистически значими връзки между различни променливи. Използвани са точния тест на Крамер, логистична регресия и корелационен анализ. Стойности на $P \leq 0.05$ са приемани за статистически значими.

The first 10 questions of the TAI® test are completed individually by the patient, scoring from 1 to 5 points. Questions 11 and 12 are completed by the medical professional and are assessed with 1 or 2 points. A score of less than 25 points on the first 5 questions indicates "sporadic non-adherence" to therapy. A score below 25 points from the answers to questions 6 to 10 indicates "deliberate non-adherence" to inhaled therapy, and a score below 4 points to questions 11 and 12 refers to "unconscious non-adherence" to therapy.

Statistical data processing was carried out using SPSS 22. Descriptive analysis was done by determining mean value and standard deviation. The chi-square method was used to search for statistically significant relationships between different variables. Cramer's exact test, logistic regression and correlation analysis were used. Values of $P \leq 0.05$ were considered statistically significant.

Резултати

В проучването са включени 1880 пациенти с ХОББ на средна възраст 66.7±9.6 години. Съотношението мъже : жени е 1149 : 731 (61.1 % мъже спрямо 38.9% жени).

Табл. 1. Давност на заболяването по области.

ОБЛАСТ	Средна стойност	95% доверителен интервал	
Благоевград	14.38	12.31	16.45
Бургас	11.21	9.31	13.11
Варна	10.54	8.18	12.89
Велико Търново	12.07	9.58	14.55
Видин	14.59	11.27	17.91
Враца	11.20	9.55	12.85
Габрово	17.50	14.38	20.63
Добрич	14.29	11.58	17.01
Кърджали	14.61	11.72	17.51
Кюстендил	17.20	14.70	19.71
Ловеч	18.06	15.03	21.09
Монтана	16.44	13.64	19.24
Пазарджик	14.60	12.71	16.50
Перник	12.14	9.85	14.42
Плевен	11.99	10.38	13.59
Пловдив	12.20	10.79	13.61
Разград	12.16	9.73	14.60
Русе	16.42	14.11	18.74
Силистра	14.52	11.74	17.30
Сливен	14.45	11.82	17.09
Смолян	12.54	9.59	15.48
София-град	11.66	10.56	12.76
София-област	10.23	7.42	13.04
Стара Загора	17.60	14.75	20.45
Търговище	16.27	12.11	20.44
Хасково	18.31	14.71	21.90
Шумен	19.50	15.10	23.91
Ямбол	15.66	12.87	18.45

Results

The included in the survey COPD patients' mean age was 66.7±9.6 years. The male:female ratio was 1149:731 (61.1% male versus 38.9% female).

Table 1. Duration of the disease by regions.

REGION	Mean	95% confidence interval	
Blagoevgrad	14.38	12.31	16.45
Burgas	11.21	9.31	13.11
Varna	10.54	8.18	12.89
Veliko Turnovo	12.07	9.58	14.55
Vidin	14.59	11.27	17.91
Vratsa	11.20	9.55	12.85
Gabrovo	17.50	14.38	20.63
Dobrich	14.29	11.58	17.01
Kardzhali	14.61	11.72	17.51
Kyustendil	17.20	14.70	19.71
Lovech	18.06	15.03	21.09
Montana	16.44	13.64	19.24
Pazardzhik	14.60	12.71	16.50
Pernik	12.14	9.85	14.42
Pleven	11.99	10.38	13.59
Plovdiv	12.20	10.79	13.61
Razgrad	12.16	9.73	14.60
Russe	16.42	14.11	18.74
Silistra	14.52	11.74	17.30
Sliven	14.45	11.82	17.09
Smolyan	12.54	9.59	15.48
Sofia city	11.66	10.56	12.76
Sofia region	10.23	7.42	13.04
Stara Zagora	17.60	14.75	20.45
Targovishte	16.27	12.11	20.44
Haskovo	18.31	14.71	21.90
Shumen	19.50	15.10	23.91
Yambol	15.66	12.87	18.45

Средната продължителност на заболяването е 13.6±10 години, като е потвърдено статистическо значимо различие в средната продължителност на заболяването по области (p<0.05) (табл. 1). Различието между две области е статистически значимо при наличие на незастъпващи се доверителни интервали. Например, то е такова за пациентите във Варна и Кюстендил. Пациентите в Кюстендил имат значимо по-висока продължителност на заболяването спрямо тези от Варна. Когато доверителните интервали се застъпват, т.е. имат обща част, то разликата между съответните две области не може да се потвърди като статистически значима. Например изчислената разлика в продължителността на болеста за пациентите в Благоевград и Бургас не е статистически значима.

По-голяма част от пациентите с ХОББ са пушачи – 55.9%, спрямо непушачи – 44.1%. Потвърдено е статистически значимо различие в разпределението по статус на пушене за различните области (Крамер тест p = 0.001). При пациентите с ХОББ значимо по-често се срещат пушачи в София-област, Стара Загора, Сливен, Смолян, Шумен, Пловдив и съответно значимо по-рядко в Благоевград, Варна, Перник, Добрич (Табл.2).

Табл. 2. Разпределение на пациентите според тютюнопушенето по области.

ОБЛАСТ	Пушачи	Непушачи
Благоевград	40%	60%
Бургас	46%	54%
Варна	42%	58%
Велико Търново	47%	53%
Видин	60%	40%
Враца	57%	43%
Габрово	57%	43%
Добрич	42%	58%
Кърджали	48%	52%
Кюстендил	48%	52%
Ловеч	49%	51%
Монтана	63%	37%
Пазарджик	47%	53%
Перник	33%	67%
Плевен	57%	43%
Пловдив	63%	37%
Разград	44%	56%
Русе	49%	51%
Силистра	47%	53%
Сливен	74%	26%
Смолян	77%	23%
София-град	58%	42%
София-област	93%	7%
Стара Загора	74%	26%
Търговище	58%	42%
Хасково	65%	35%
Шумен	75%	25%
Ямбол	59%	41%
Общо	**56%**	**44%**

Легенда: *случаите, отбелязани в зелено, са със значително по-висок дял спрямо общите нива, докато тези, отбелязани в оранжево, са със значително по-нисък дял на проявление спрямо общите нива.*

The average duration of the disease was 13.6 ±10 years, and a statistically significant difference was confirmed for the average duration of the disease by region (p<0.05) (table 1). The difference between two regions was statistically significant in the presence of non-overlapping confidence intervals. For example, it was so for patients in Varna and Kyustendil. The patients in Kyustendil had a significantly longer duration of the disease compared to those from Varna. When the confidence intervals overlaped, i.e. they had a common part, then the difference between the respective two regions could not be confirmed as statistically significant. For example, the calculated difference in the duration of the disease for patients in Blagoevgrad and Burgas was not statistically significant.

A greater proportion of the COPD patients were smokers – 55.9%, compared to non-smokers – 44.1%. A statistically significant difference in the distribution by smoking status for the different regions was confirmed (Kramer test p = 0.001). In patients with COPD, smokers were found significantly more often in Sofia region, Stara Zagora, Sliven, Smolyan, Shumen, Plovdiv and, accordingly, significantly less frequently in Blagoevgrad, Varna, Pernik, Dobrich (Table 2).

Table 2. Distribution of patients by smoking and region.

REGION	Smokers	Non-smokers
Blagoevgrad	40%	60%
Burgas	46%	54%
Varna	42%	58%
Veliko Turnovo	47%	53%
Vidin	60%	40%
Vratsa	57%	43%
Gabrovo	57%	43%
Dobrich	42%	58%
Kardzhali	48%	52%
Kyustendil	48%	52%
Lovech	49%	51%
Montana	63%	37%
Pazardzhik	47%	53%
Pernik	33%	67%
Pleven	57%	43%
Plovdiv	63%	37%
Razgrad	44%	56%
Russe	49%	51%
Silistra	47%	53%
Sliven	74%	26%
Smolyan	77%	23%
Sofia city	58%	42%
Sofia region	93%	7%
Stara Zagora	74%	26%
Targovishte	58%	42%
Haskovo	65%	35%
Shumen	75%	25%
Yambol	59%	41%
Total	**56%**	**44%**

Legend: *the cases marked in green are with a significantly higher share versus the total levels, whereas those marked in orange are with a significantly lower share of manifestation vs the total levels.*

При анализ на данните, свързани с образованието на пациентите, се установява, че преобладават такива със средно образование (57% от всички). Втори по честота са пациентите с начално образование (27%), а тези с висше образование са най-малко – едва 16%. Потвърдено е значимо различие в разпределенията по образование между областите (Крамер тест p = 0.001) (Табл.3). Пациентите с основно образование преобадават в Шумен, Ямбол, Перник и Кюстендил. Със средно образование най-много пациенти има в областите Стара Загора и Пловдив, а с висше – София-град и София-област, Видин, Монтана и Плевен.

Табл. 3. Разпределение на пациентите според образованието по области.

ОБЛАСТ	Основно	Средно	Висше
Благоевград	31%	50%	19%
Бургас	31%	61%	8%
Варна	25%	61%	14%
Велико Търново	23%	64%	14%
Видин	13%	59%	27%
Враца	28%	59%	13%
Габрово	29%	66%	5%
Добрич	28%	64%	8%
Кърджали	37%	55%	8%
Кюстендил	42%	49%	9%
Ловеч	25%	65%	10%
Монтана	26%	48%	26%
Пазарджик	22%	61%	17%
Перник	52%	39%	9%
Плевен	27%	51%	23%
Пловдив	23%	64%	13%
Разград	38%	53%	9%
Русе	28%	63%	9%
Силистра	28%	53%	18%
Сливен	26%	65%	8%
Смолян	38%	44%	18%
София-град	21%	55%	25%
София-област	23%	40%	37%
Стара Загора	12%	69%	19%
Търговище	14%	62%	24%
Хасково	26%	59%	16%
Шумен	65%	32%	4%
Ямбол	60%	32%	8%
Общо	**27%**	**57%**	**16%**

Легенда: *случаите, отбелязани в зелено, са със значително по-висок дял спрямо общите нива, докато тези, отбелязани в оранжево, са със значително по-нисък дял на проявление спрямо общите нива.*

От участниците в проучването 53.2% употребяват сухи прахови инхалатори (Dry Powder Inhaler, DPI), а 46.8% – дозови инхалатори под налягане (pressurised Metered Dose Inhaler, pMDI). Потвърдено е значимо различие в разпределенията на видове инхалатори между различните области (Крамер тест p = 0.001). Данните са представени на таблица 5, като е

When analyzing the data related to the education of the patients, it was found that those with secondary education prevailed (57% of all). The second most frequent were patients with primary education (27%), and those with higher education were the least – only 16%. A significant difference in the distributions by education between the regions was confirmed (Kramer test p = 0.001) (Table 3). Patients with primary education prevailed in Shumen, Yambol, Pernik and Kyustendil. The most patients with secondary education were found in the districts of Stara Zagora and Plovdiv, and with higher education – Sofia-city and Sofia-region, Vidin, Montana and Pleven.

Table 3. Distribution of patients by education and region.

REGION	Primary	Secondary	Higher
Blagoevgrad	31%	50%	19%
Burgas	31%	61%	8%
Varna	25%	61%	14%
Veliko Turnovo	23%	64%	14%
Vidin	13%	59%	27%
Vratsa	28%	59%	13%
Gabrovo	29%	66%	5%
Dobrich	28%	64%	8%
Kardzhali	37%	55%	8%
Kyustendil	42%	49%	9%
Lovech	25%	65%	10%
Montana	26%	48%	26%
Pazardzhik	22%	61%	17%
Pernik	52%	39%	9%
Pleven	27%	51%	23%
Plovdiv	23%	64%	13%
Razgrad	38%	53%	9%
Russe	28%	63%	9%
Silistra	28%	53%	18%
Sliven	26%	65%	8%
Smolyan	38%	44%	18%
Sofia city	21%	55%	25%
Sofia region	23%	40%	37%
Stara Zagora	12%	69%	19%
Targovishte	14%	62%	24%
Haskovo	26%	59%	16%
Shumen	65%	32%	4%
Yambol	60%	32%	8%
Total	**27%**	**57%**	**16%**

Legend: *the cases marked in green are with a significantly higher share versus the total levels, whereas those marked in orange are with a significantly lower share of manifestation vs the total levels.*

Of the participants in the study, 53.2% used Dry Powder Inhaler (DPI), and 46.8% – pressurized Metered Dose Inhalers (pMDI). A significant difference in the distributions of inhaler device type between the different regions was confirmed (Kramer test p = 0.001). The data is presented in Table 5, using the already adopted color marking indicating the specific areas with sig-

използвано възприетото вече маркиране в цвят, указващо конкретните области, където разпределението е значимо различно от общо наблюдаваното. Значимо по-висок дял на pMDI се отчита в областите Добрич, Русе, Благоевград. Областите със значимо по-нисък дял на pMDI са София-град, Стара Загора, Кърджали (табл. 4).

Табл. 4. Разпределение на пациентите според вида инхалатор по области.

ОБЛАСТ	pMDI	DPI
Благоевград	58%	42%
Бургас	46%	54%
Варна	51%	49%
Велико Търново	51%	49%
Видин	57%	43%
Враца	35%	65%
Габрово	35%	65%
Добрич	72%	28%
Кърджали	30%	70%
Кюстендил	49%	51%
Ловеч	60%	40%
Монтана	57%	43%
Пазарджик	55%	45%
Перник	55%	45%
Плевен	49%	51%
Пловдив	50%	50%
Разград	42%	58%
Русе	72%	28%
Силистра	36%	64%
Сливен	52%	48%
Смолян	46%	54%
София-град	34%	66%
София-област	52%	48%
Стара Загора	23%	77%
Търговище	52%	48%
Хасково	40%	60%
Шумен	54%	46%
Ямбол	36%	64%
Общо	**47%**	**53%**

Легенда: *случаите, отбелязани в зелено, са със значително по-висок дял спрямо общите нива, докато тези, отбелязани в оранжево, са със значително по-нисък дял на проявление спрямо общите нива.*

Резултатите от анализа на TAI- въпросника показват някакъв вид непридържане в 78.1% от пациентите с ХОББ. Непостоянство в придържането към инхалаторната терапия се установява при 74% от пациентите, съзнателно непридържане – при 65.6% от пациентите. При 11.8% от анкетираните пациенти се установява несъзнателно непридържане към инхалаторната терапия.

При анализ на непридържането по области, непостоянството в придържането към терапията не се различава статистически значимо в отделните области. В случаите на съзнателно и несъзнателно непридържане към инхалаторната терапия обаче се отчитат някои

nificantly different distribution from the overall observed. A significantly higher share of pMDI was reported in the regions of Dobrich, Ruse, Blagoevgrad. The regions with a significantly lower share of pMDI were Sofia-city, Stara Zagora, Kardzhdali (Table 4).

Table 4. Distribution of patients by type of inhaler and region.

REGION	pMDI	DPI
Blagoevgrad	58%	42%
Burgas	46%	54%
Varna	51%	49%
Veliko Turnovo	51%	49%
Vidin	57%	43%
Vratsa	35%	65%
Gabrovo	35%	65%
Dobrich	72%	28%
Kardzhali	30%	70%
Kyustendil	49%	51%
Lovech	60%	40%
Montana	57%	43%
Pazardzhik	55%	45%
Pernik	55%	45%
Pleven	49%	51%
Plovdiv	50%	50%
Razgrad	42%	58%
Russe	72%	28%
Silistra	36%	64%
Sliven	52%	48%
Smolyan	46%	54%
Sofia city	34%	66%
Sofia region	52%	48%
Stara Zagora	23%	77%
Targovishte	52%	48%
Haskovo	40%	60%
Shumen	54%	46%
Yambol	36%	64%
Total	**47%**	**53%**

Legend: *the cases marked in green are with a significantly higher share versus the total levels, whereas those marked in orange are with a significantly lower share of manifestation vs the total levels.*

The results of the analysis of the TAI-questionnaire showed some kind of non-adherence in 78.1% of COPD patients. Sporadic non-adherence to inhaled therapy was found in 74% of patients, deliberate non-adherence – in 65.6% of patients. Unconscious non-adherence to inhaled therapy was found in 11.8% of surveyed patients.

In an analysis of non-adherence by regions, sporadic non-adherence to therapy did not differ statistically significantly across different administrative centers. However, in the cases of deliberate and unconscious non-adherence to inhaled therapy, some significant differences were

съществени разлики в отделните области (Табл. 5).

Табл. 5. Съзнателно и несъзнателно непридържане по области.

ОБЛАСТ	съзнателно непридържане	несъзнателно непридържане
Благоевград	71.6%	16.0%
Бургас	81.3%	14.9%
Варна	47.6%	13.1%
Велико Търново	61.3%	24.1%
Видин	63.6%	9.1%
Враца	62.9%	12.3%
Габрово	67.4%	19.7%
Добрич	49.0%	1.8%
Кърджали	60.4%	17.6%
Кюстендил	95.6%	0.0%
Ловеч	79.0%	6.3%
Монтана	75.6%	3.2%
Пазарджик	66.2%	3.3%
Перник	92.9%	6.5%
Плевен	92.9%	36.5%
Пловдив	73.1%	11.7%
Разград	46.5%	23.8%
Русе	63.3%	38.2%
Силистра	86.3%	11.4%
Сливен	80.0%	4.7%
Смолян	79.4%	13.9%
София-град	65.9%	10.8%
София-област	54.3%	1.2%
Стара Загора	58.6%	21.3%
Търговище	60.0%	8.8%
Хасково	63.0%	1.0%
Шумен	73.5%	10.3%
Ямбол	82.1%	13.6%
Общо	**41%**	**38.1%**

Най-висок процент съзнателно непридържане към инхалаторната терапия се отчита за областите Кюстендил - 95.6%, Перник и Плевен (92.9% за всяка от двете области). Най-нисък процент съзнателно непридържане се установява за областите Разград – 46.5%, Варна – 47.6% и Добрич – 49%.

Несъзнателното непридържане при ХОББ е в най-висока честота за областите Русе (38.2%) и Плевен (36.5%). Най-ниска е честотата на този вид непридържане в Хасковска област (1%) и Добрич (1.8%). В област Кюстендил няма пациент, за който да е установено несъзнателно непридържане към терапията.

Възрастта и пола не оказват влияние върху придържането на терапията както за цялата страна, така и за отделните области ($p > 0.05$ за всички). При анализ на пушаческия статус се установява, че той не влияе върху непостоянството в придържането към терапията, както и на съзнателното и несъзнателното непридържане към терапията ($p > 0.05$ за всички).

reported in individual regions (Table 5).

Table 5. Deliberate and unconscious non-adherence by regions.

REGION	deliberate non-adherence	unconscious non-adherence
Blagoevgrad	71.6%	16.0%
Burgas	81.3%	14.9%
Varna	47.6%	13.1%
Veliko Turnovo	61.3%	24.1%
Vidin	63.6%	9.1%
Vratsa	62.9%	12.3%
Gabrovo	67.4%	19.7%
Dobrich	49.0%	1.8%
Kardzhali	60.4%	17.6%
Kyustendil	95.6%	0.0%
Lovech	79.0%	6.3%
Montana	75.6%	3.2%
Pazardzhik	66.2%	3.3%
Pernik	92.9%	6.5%
Pleven	92.9%	36.5%
Plovdiv	73.1%	11.7%
Razgrad	46.5%	23.8%
Russe	63.3%	38.2%
Silistra	86.3%	11.4%
Sliven	80.0%	4.7%
Smolyan	79.4%	13.9%
Sofia city	65.9%	10.8%
Sofia region	54.3%	1.2%
Stara Zagora	58.6%	21.3%
Targovishte	60.0%	8.8%
Haskovo	63.0%	1.0%
Shumen	73.5%	10.3%
Yambol	82.1%	13.6%
Total	**41%**	**38.1%**

The highest percentage of deliberate non-adherence to inhaled therapy was reported for the regions of Kyustendil – 95.6%, Pernik and Pleven (92.9% for each of the two regions). The lowest percentage of deliberate non-adherence was found in the region of Razgrad – 46.5%, Varna – 47.6% and Dobrich – 49%.

The highest frequency of unconscious non-adherence in COPD patients was found for the regions of Ruse (38.2%) and Pleven (36.5%). The frequency of this type of non-compliance was lowest in Haskovo (1%) and Dobrich (1.8%). In Kyustendil, there was no patient for whom unconscious non-adherence to therapy had been established.

Age and gender had no effect on adherence to therapy for both the entire country and individual regions ($p > 0.05$ for all). Analysis of the smoking status found that it did not affect sporadic non-adherence to therapy, as well as deliberate and unconscious non-adherence ($p > 0.05$ for all).

Като цяло продължителността на заболяването на влияе на несъзнателното непридържане към инхалаторната терапия (p>0.05). Непостоянството в придържането към терапията, както и осъзнатото непридържане се влияят от придължителността на ХОББ. Увеличаване продължителността на болестта с една година увеличава вероятността за непостоянство в придържането 1.286-пъти (OR= 1.286; p=0.037).

Разпределението на пациентите според типа на инхалатора и видовете непридържане е представено в таблица 6.

Табл. 6. Инхалатори и видове непридържане.

Вид непридържане	pMDI	DPI
Непостоянство в придържането	48.1%	51.9%
Съзнателно непридържане	47.9%	52.1%
Несъзнателно непридържане	56.3%	43.7%
Някакво непридържане	48.6%	52.4%

Статистически значима разлика се установява само за несъзнателното непридържане към терапията според вида на използвания инхалатор (p<0.05). По-често несъзнателно непридържане се установява при употреба на pMDI спрямо DPI. Не се установяват статистически значими разлики по отношение на непостоянство в придържането към терапията и съзнателното непридържане в зависимост от типа на използвания инхалатор (p<0.05).

Обсъждане

Придържането към инхалаторната терапия при ХОББ е ключово за успеха на лечението. Съществуват много и различни причини за непридържане към терапията. Това води до персистиране на симптомите, влошено качество на живот и поява на по-чести екзацербации (2).

Според данни от реалната клинична практика, степента на придържане при пациентите с ХОББ обикновено не надвишава 50%, а резултатите от обсервационните проучвания показват, че обикновено е в границите 10% - 40% (5). Данните, получени от настоящата анкета, показват изключително високо непридържане към инхалаторната терапия при пациентите с ХОББ в България – в 78.1% от участниците. Непостоянство в придържането към инхалаторната терапия и съзнателно непридържане се установяват в 74%, съответно в 65.6% от пациентите. Тези резултати са сходни с докладваните от Thi и сътр. Те установяват лошо придържане към терапията при 63.9% от пациентите с ХОББ (6). Проучване на Ngo Quy Chau и сътр. също докладва за високи нива на непридържане към терапията (7). Според получените от нас резултати, несъзнател-

In general, the duration of the disease did not affect unconscious non-adherence to inhaled therapy (p>0.05). Both sporadic and deliberate non-adherence were influenced by the duration of COPD. An increase in disease duration by one year increased the odds of non-adherence 1.286-fold (OR= 1.286; p=0.037).

The distribution of patients according to inhaler device type and types of non-adherence is presented in Table 6.

Table 6. Devices and types of non-adherence.

Type of non-adherence	pMDI	DPI
Sporadic non-adherence	48.1%	51.9%
Deliberate non-adherence	47.9%	52.1%
Unconscious non-adherence	56.3%	43.7%
Some non-adherence	48.6%	52.4%

A statistically significant difference was found only for unconscious non-adherence to therapy according to the type of inhaler used (p< 0.05). No statistically significant differences were found in terms of sporadic non-adherence to therapy and deliberate non-adherence depending on the type of inhaler used.

Discussion

Adherence to inhaled therapy in COPD is a key component for successful treatment. There are many and varied reasons for non-adherence to therapy. All of them lead to persistence of symptoms, reduced quality of life and more frequent exacerbations (2).

According to data from real clinical practice, the adherence rate in patients with COPD does not usually exceed 50%, and the results of observational studies show that it is usually in the range of 10% - 40% (5). The data obtained from the present survey showed extremely high non-adherence to inhaled therapy among COPD patients in Bulgaria – in 78.1% of the participants. Sporadic non-adherence to inhaled therapy and deliberate non-adherence were found in 74% and 65.6% of the patients, respectively. These results are similar to those reported by Thi et al. They found poor adherence to therapy in 63.9% of patients with COPD (6). A study by Ngo Quy Chau et al. also reported high rates of non-adherence to therapy (7). According to our results, unconscious non-adherence to inhaled therapy was low – in 11.8% of the surveyed patients.

ното непридържане към инхалаторната терапия е ниско – при 11.8% от анкетираните пациенти.

В голям мета-анилиз, включващ 47 проучвания и общо 54,765 пациенти с ХОББ, част от основните фактори, определящи придържането към инхалаторната терапия, са: по-напреднала възраст, добро познаване на болестта, затлъстяване, по-висок доход, използване на множество лекарства/инхалатори. Като цяло обаче, значението на тези фактори е ниско до умерено (8).

В проведената от нас анкета, възрастта и полът не оказват влияние върху придържането към инхалаторната терапия при ХОББ. Тези резултати се потвърждават и от други автори (9).

Анализът на данните показва, че съществуват регионални различия по отношение продължителност на заболяването, пушачески статус, образование и вид на употребяваното инхалаторно устройство – DPI или pMDI. Въпреки отчетените разлики между отделните административни области по тези показатели обаче, като цяло те не оказват статистически значимо влияние върху придържането към терапията.

Според получените от нас резултати, тютюнопушенето не оказва влияние върху придържането към терапията. Според резултатите, докладвани от други автори обаче, съществува отрицателна връзка между тютюнопушенето и придържането (5, 10).

Образованието в проведената от нас анкета няма отношение към придържането към инхалаторната терапия. Според Moradkhani и сътр. обаче, по-високо ниво на образование е предпоставка към по-добро придържане към терапията (9).

Непостоянството в придържането към терапията не се различава статистически значимо в отделните области. В случаите на съзнателно и несъзнателно непридържане към инхалаторната терапия обаче се отчитат някои съществени разлики в отделните области. Според получените от нас резултати, продължителността на заболяването не влияе на неосъзнатото непридържането. Непостоянството в придържането към терапията, както и осъзнатото непридържане обаче са зависими от продължителността. Те нарастват с увеличаване продължителността на заболяването. Според други автори, съществува връзка между придържането към терапията и продължителността на заболяването (5).

Изборът на вида инхалаторно устройство е от изключително значение при пациентите с ХОББ. То следва да се съобрази с показателите

In a large meta-analysis including 47 studies and a total of 54,765 patients with COPD, some of the main factors determining adherence to inhaled therapy were older age, good knowledge of the disease, obesity, higher income, use of multiple inhalers. In general, however, the importance of these factors was low to moderate (8).

In our survey, age and gender did not influence the adherence to inhaled therapy in COPD. These results were also confirmed by other authors (9).

The data analysis showed that there were regional differences in terms of disease duration, smoking status, education and type of inhaler used – DPI or pMDI. However, despite reported differences between individual administrative regions according to these indicators, overall they did not have a statistically significant impact on the adherence to therapy.

Our results showed that smoking did not affect adherence to therapy. However, according to results reported by other authors, there was a negative relationship between smoking and adherence (5, 10).

In our survey adherence to inhaled therapy was unrelated to education. According to Moradkhani et al. a higher level of education was a prerequisite for better adherence to therapy (9).

Sporadic non-adherence to therapy did not differ statistically significantly across the administrative regions. In the cases of deliberate and unconscious non-adherence to inhaled therapy, however, some significant differences were reported in individual regions. According to our results, the duration of the disease did not affect unconscious non-adherence. Sporadic non-adherence to therapy as well as deliberate non-adherence, however, were duration-dependent. They increased as the duration of the disease increased. According to other authors, there was a relationship between the adherence to therapy and the duration of the disease (5).

The choice of the type of inhaler is of utmost importance in COPD patients. It should take into account the parameters from spirometry, comor-

от спирометрията, коморбидностите, напр. наличието на артрит, както и индивидуалните предпочитания на пациента (11).

Според получените от нас резултати, по-често използваното устройство за инхалация е DPI спрямо pMDI. Несъзнателно непридържане към терапията се наблюдава по-често при употребата на pMDI. Сходни са непостоянството в придържането и съзнателното непридържане към терапията с двата вида инхалатори. При анализ на непридържането при пациенти с ХОББ в Полша, Kardas и сътр. установяват статистически значима разлика между DPI и MDI устройствата. Степента на придържане е съответно 17,0% и 13,4%, като по-добро е комплайънса при употреба на MDI. Според авторите, разликата най-вероятно е в резултат на икономически причини (по-ниска цена на MDI), свързани с правилата на реинбурсация от Полската здравна система (12). Според други авторски колективи, няма връзка между придържането и вида на използвания инхалатор (13).

Заключение

Придържането към инхалаторната терапия при пациенти с ХОББ в България е ниско, като показва различия в отделните области. Един от инструментите, с които бързо и лесно може да се оцени придържането към инхалаторната терапия, е TAI-въпросника. Познаването на възможните причини, водещи до непридържане, позволява тяхната корекция. Това от своя страна подобрява качеството на живот и прогнозата на пациентите с ХОББ.

Конфликт на интереси

Няма конфликт на интереси

Благодарности

Резултатите от проучването, проведено с помощта на въпросник TAI® 12 на територията на Р. България, са предоставени от Киези България.

bidities, e.g. the presence of arthritis, as well as individual patient preferences (11).

According to our results, the more commonly used type of inhaler device was DPI versus pMDI. Unconscious non-adherence was more common with pMDIs. Sporadic and deliberate non-adherence to therapy were similar with both types of inhalers. In an analysis of non-adherence in COPD patients in Poland, Kardas et al. found a statistically significant difference between DPI and MDI devices. Adherence rates were 17.0% and 13.4%, respectively, with better compliance with MDI usage. According to the authors, the difference was most likely the result of economic reasons (lower cost of MDI) related to the reimbursement rules of the Polish Health System (12). According to other author groups, there was no relationship between adherence and the type of device used (13).

Conclusion

Adherence to inhaled therapy in Bulgarian COPD patients is low, showing differences between administrative regions. One of the tools that can be used to quickly and easily assess the adherence to inhaled therapy is the TAI-questionnaire. Knowing the possible causes leading to non-adherence allows their correction. This, in turn, improves the quality of life and prognosis of patients with COPD.

Conflict of Interest

There are no conflicts of interest

Acknowledgements

The outcomes of the survey conducted by using TAI® 12 questionnaire on the territory of R. Bulgaria are provided by Chiesi Bulgaria.

Книгопис:
References:

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of of chronic obstructive pulmonary disease: 2025 Report. Available from: https://goldcopd.org/2025-gold-report/
2. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Respir Med. 2020 Jun;8(6):585-596. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30105-3.
3. Mäkelä MJ, Backer V, Hedegaard M, Larsson K. Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD. Respir Med. 2013 Oct;107(10):1481-90. doi: 10.1016/j.rmed.2013.04.005.
4. Krigsman K, Nilsson JL, Ring L. Refill adherence for patients with asthma and COPD: comparison of a pharmacy record database with manually collected repeat prescriptions. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007 Apr;16(4):441-8. doi: 10.1002/pds.1321. PMID: 17006959.
5. Homętowska H, Świątoniowska-Lonc N, Klekowski J, Chabowski M, Jankowska-Polańska B. Treatment Adherence in Patients with Obstructive Pulmonary Diseases. Int J Environ Res Public Health. 2022 Sep 14;19(18):11573. doi: 10.3390/ijerph191811573. PMID: 36141843; PMCID: PMC9517069.
6. Thi H.D., Ngoc H.P., Van G.V. The satisfaction and adherence to inhaler devices among patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma at a tertiary hospital in Viet Nam. J. Func. Vent. Pulm. 2021;38:1–78.
7. Ngo CQ, Phan DM, Vu GV, Dao PN, Phan PT, Chu HT, Nguyen LH, Vu GT, Ha GH, Tran TH, Tran BX, Latkin CA, Ho CSH, Ho RCM. Inhaler Technique and Adherence to Inhaled Medications among Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Vietnam. Int J Environ Res Public Health. 2019 Jan 10;16(2):185. doi: 10.3390/ijerph16020185. PMID: 30634631; PMCID: PMC6351932.
8. Monteiro C, Maricoto T, Prazeres F, Augusto Simões P, Augusto Simões J. Determining factors associated with inhaled therapy adherence on asthma and COPD: A systematic review and meta-analysis of the global literature. Respir Med. 2022 Jan;191:106724. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106724. Epub 2021 Dec 21. PMID: 34954637.
9. Moradkhani, B., Mollazadeh, S., Niloofar, P. et al. Association between medication adherence and health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Pharm Health Care Sci 7, 40 (2021). https://doi.org/10.1186/s40780-021-00222-x
10. Duarte-De-Araújo A., Teixeira P., Hespanhol V., Correia-De-Sousa J. COPD: Understanding patients' adherence to inhaled medications. Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis. 2018;13:2767–2773. doi: 10.2147/COPD.S160982
11. Usmani OS. Choosing the right inhaler for your asthma or COPD patient. Ther Clin Risk Manag. 2019 Mar 14;15:461-472. doi: 10.2147/TCRM.S160365. PMID: 30936708; PMCID: PMC6422419.
12. Kardas, G., Panek, M., Kuna, P. et al. Primary non-adherence to inhaled medications measured with e-prescription data from Poland. Clin Transl Allergy 10, 39 (2020). https://doi.org/10.1186/s13601-020-00346-7
13. van Boven JF, van Raaij JJ, van der Galiën R, Postma MJ, van der Molen T, Dekhuijzen PN, Vegter S. Impact of multiple-dose versus single-dose inhaler devices on COPD patients' persistence with long-acting β_2-agonists: a dispensing database analysis. NPJ Prim Care Respir Med. 2014 Oct 2;24:14069. doi: 10.1038/npjpcrm.2014.69. PMID: 25274453; PMCID: PMC4373462.

Кореспонденция
Венцислава Пенчева
Клиника по Пропедевтика
на Вътрешните болести,
Медицински факултет,
Медицински университет – София

Correspondence
Ventsislava Pencheva
Department of Propedeutics
of Internal medicine,
Medical Faculty,
Medical University of Sofia,
Sofia, Bulgaria

e-mail:
pencheva.bg@abv.bg

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ

За публикуване се приемат обзорни статии, оригинални статии, описание на случаи от клиничната практика и писма до редакторите.

Текстовете, таблиците и фигурите се предават в електронен ръкопис (на носител или в електронно писмо) на български и английски език, изработени с текстообработваща програма Word. Фигурите се предават във формат .tif или .jpg. Освен включени в електронния текст, фигурите трябва да се предоставят и като отделни файлове. Обемът на обзорните статии не трябва да надхвърля 15 стандартни страници, на оригиналните статии – 10 страници и на представените клинични случаи – 7 страници (до 30 реда, 60 – 66 знака на ред, формат А4).

Под заглавието на всяка публикация се посочват имената на авторите, както следва: инициал на собственото име и фамилия. Посочва се местоработата на авторите. Ако авторският колектив е от повече от една институции, имената се маркират с цифров индекс.

Всички статии задължително се придружават от резюме на български и английски език в обем до 250 думи и до 6 ключови думи.

Структурата на всяка оригинална статия задължително включва следните шест раздела: увод, цел, материал и методи, резултати, обсъждане и заключение (изводи).

Библиографията да съдържа до 40 литературни източника за обзорни статии и до 20 за оригинални статии, подредени по ред на цитиране, като имената на авторите се цитират в текста на оригинален език, а поредният номер на цитираната публикация се отбелязва с арабска цифра.

Библиографските източници се цитират по следния начин:

• цитат на статия: Автори (фамилно име, инициал на собствено име). Заглавие на статията. Заглавие на списанието (съкратено по Index Medicus), година, том, брой, страници (от-до).

• цитат на книга: Автор. Заглавие на книгата. Издателство, местоиздаване, година на издаване, страници.

• цитат на сборник: Автор. Заглавие на главата. Заглавие на сборника. Издателство, местоиздаване, година на издаване, страници.

В края на електронния ръкопис задължително се отбелязва адрес за кореспонденция, съдържащ името на първия автор, пощенски и електронен адрес, телефонен и факс номер. Авторите прилагат декларация, че предоставения материал не е публикуван или предаден за печат в друго печатно издание.

Електронни ръкописи не се връщат на авторите. Редакцията не изплаща хонорари.

Материалите се изпращат на адрес:

Проф. д-р Венцислава Пенчева
УМБАЛ "Александровска"
Медицински университет, София
e-mail: toracal.med@gmail.com
т. 0888 978 703

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The Thoracic Medicine is the official journal of the Bulgarian Respiratory Society. The Journal publishes papers in Bulgarian and in English including reviews, original articles, case presentations, and letters to the editor.

Text, tables and figures should be submitted in electronic manuscript (the copy or electronic mail) in Bulgarian and in English, made with a word processing program Word. Figures should be submitted in the format, .tif or .jpg. Furthermore, included in electronic text, figures should be provided as separate files.

The volume of review articles should not exceed 15 standard pages, of original articles – 10 pages, and submitted clinical cases – 7 pages (30 lines, 69 – 66 characters per line, A4).

Under the title of each publication the names of the authors as follows: initial of the first name and surname. Institution of work of the authors must be indicated. If authors are from more than one institution, the names are marked with a number index.

All publications must be accompanied by a summary in Bulgarian and in English which is restricted to 250 words, and up to 6 keywords.

The structure of each article must include the following six sections: introduction, aim, material and methods, discussions and conclusions.

References should include up to 40 literature sources for reviews and up to 20 for original articles, arranged in order of citation, with authors names quoted as the original title, and reference number should be marked with Arabic numeral.

References should be quoted as follows:

• article quote: Author (last name, first name initials). Article title. Journal title (abbreviated by Index Medicus). Year. Volume. Issue. Pages (from-to)

• book quote: Author. Book title. Publishing house. Place of publishing. Year of publishing. Pages.

• monography quote: Author. Chapter title. Monography title. Publishing house. Place of publishing. Year of publishing. Pages.

At the end of the manuscript a corresponding address is required, containing first author's name, post code and e-mail, telephone and fax number. Authors should attach a declaration, that the provided article is not published or submitted for printing in other journal.

Manuscripts won't be sending back to authors. The publisher doesn't pay honorarium.

Submissions shall be sent to:

Prof. Dr. Ventsislava Pencheva
UMHAT "Alexandrovska"
Medical University, Sofia
e-mail: thoracic.med@gmail.com
p. +359 888 978 703

ИЗДАТЕЛ
Българско дружество
по белодробни болести
http://brsnet.bg/

ГЛАВЕН РЕДАКТОР
Проф. Венцислава Пенчева, дм,
Катедра по пропедевтика
на вътрешните болести,
Медицински Университет – София
София, България

РЕДАКЦИОНЕН СЪВЕТ
Проф. д-р Диана Петкова
Доц. д-р Владимир Ходжев
Доц. д-р Явор Иванов
Проф. д-р Росен Петков
Проф. д-р Благой Маринов
Проф. д-р Ваня Юрукова
Доц. д-р Милена Енчева
Доц. д-р Владимир Миланов
Д-р Кирил Палавеев
Д-р Светослав Дачев

ТЕХНИЧЕСКИ РЕДАКТОР
Нина Локмаджиева

ДИЗАЙН И ПРЕДПЕЧАТ
Александър Калудов
Нира Комюникейшънс ЕООД
онлайн издание:
ISSN 3033-0165

PUBLISHER
Bulgarian Respiratory Society
http://brsnet.bg/

CHIEF EDITOR
Prof. Ventsislava Pencheva, MD, PhD
Department of Propedeutic
of Internal Diseases
Medical University – Sofia
Sofia, Bulgaria

ASSOCIATE EDITORS
Prof. Diana Petkova, MD, PhD
Assoc. Prof. Vladimir , MD, PhD
Assoc. Prof. Yavor Ivanov, MD, PhD
Prof. Rossen Petkov, MD, PhD
Prof. Blagoy Marinov, MD, PhD
Prof. Vanya Yurukova,MD, PhD
Assoc. Prof. Milena Encheva,MD, PhD
Assoc. Prof. Vladimir Milanov, MD, PhD
Dr. Kiril Palaveev
Dr. Svetoslav Dachev

TECHNICAL EDITOR
Nina Lockmadzhieva

DESIGN & PREPRESS
Alexander Kaludov
Nira Communications Ltd.
online:
ISSN 3033-0165

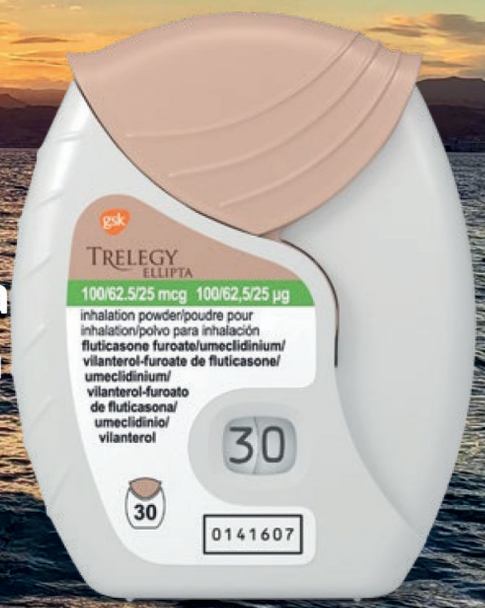
TRELEGY ELLIPTA

fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol

BERLIN-CHEMIE MENARINI

При пациенти с умерена до тежка ХОББ:

- **Значимо подобрява белодробната функция и подобрението се запазва трайно във времето[1*]**
- **Значимо намалява годишната честота на умерените/тежките екзацербации[1**]**



МКБ код: J44.8
Код по НЗОК: RF217

Trelegy Ellipta 92 микрограма/55 микрограма/22 микрограма прах за инхалация, предварително дозиран. Всяка единична инхалация доставя една освободена доза (дозата, която се освобождава от мундщука) 92 микрограма флутиказонов фуроат (fluticasone furoate), 65 микрограма умеклидиниев бромид (umeclidinium bromide), еквивалентен на 55 микрограма умеклидиниум и 22 микрограма вилантерол (vilanterol) (като трифенатат). Това съответства на предварително дозирана доза от 100 микрограма флутиказонов фуроат, 74,2 микрограма умеклидиниев бромид, еквивалентен на 62,5 микрограма умеклидиниум и 25 микрограма вилантерол (като трифенатат). Всяка освободена доза съдържа приблизително 25 mg лактоза монохидрат. **Терапевтични показания:** Trelegy Ellipta е показан за поддържащо лечение при възрастни пациенти с умерена до тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), които са незадоволително лекувани с комбинация от инхалаторен кортикостероид и дългодействащ β2-агонист или с комбинация от дългодействащ β2-агонист и дългодействащ мускаринов антагонист. **Дозировка:** Препоръчителната и максимална доза е една инхалация веднъж дневно, всеки ден, по едно и също време. Специални популации: Старческа възраст - не е необходимо коригиране на дозата при пациенти на възраст на и над 65 години. Бъбречно увреждане: не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане. Чернодробно увреждане: не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека, умерена или тежка степен на чернодробно увреждане. Trelegy Ellipta трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с умерена до тежка степен на чернодробно увреждане. Педиатрична популация: Няма съответно приложение на Trelegy Ellipta в педиатричната популация (възраст под 18 години) за показанието ХОББ. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества. **Притежател на разрешителното за употреба:** GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ирландия

ХОББ – хронична обструктивна белодробна болест, FF – флутиказон фуроат, UMEC – умеклидиниум, VI – вилантерол, BUD – будезонид, FOR – формотерол, $ФЕО_1$– форсиран експираторен обем за 1 секунда, SGRQ - респираторен въпросник на университета Сейнт Джордж

*24-седмично проучване (N=1 810), фаза III, мултинационално, многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, двойно-заслепено, паралелно-групово проучване с продължение до 52 седмици в подгрупа от участници (n=430), в което се сравняват Trelegy Ellipta (92/55/22 микрограма) с будезонид/формотерол 400/12 микрограма (BUD/ FOR), прилагани два пъти дневно. Комбинирани първични крайни точки: промяна на преддозовия $ФЕО_1$и промяна на SGRQ общ скор спрямо изходните нива на 24. седмица.

**52-седмично проучване (N=10 355), фаза III, многоцентрово, мултинационално, рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно-групово проучване, в което се сравняват Trelegy Ellipta (92/55/22 микрограма) с флутиказон фуроат/вилантерол 92/22 микрограма (FF/VI) и умеклидиниум/вилантерол 55/22 микрограма (UMEC/VI). Първична крайна точка: годишна честота на умерени/тежки екзацербации на FF/UMEC/VI спрямо FF/VI и UMEC/VI (вкл. 1 ден след приложение на последната доза).

1. Актуална КХП на Trelegy Ellipta

© 2024 Trelegy и Ellipta са регистрирани търговски марки, които са притежание или е даден лиценз на компаниите от групата на GSK.

GSK

Лекарствен продукт по лекарско предписание. Информация за медицински специалисти. За допълнителна информация, моля, прочетете кратката характеристика на продукта, предоставена от притежателя на разрешението за употреба ГлаксоСмитКлайн, или се обърнете към Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД,
бул. Цариградско шосе 90, София 1784, e-mail: bcsofia@berlin-chemie.com Берлин-Хеми/А. Менарини България не препоръчва употребата на този лекарствен продукт по начин различен от описания в кратката характеристика на продукта.
Безплатна линия за съобщаване на нежелани лекарствени реакции: 0800 80 828
BG-TRE-1-2024_MFLOW Дата на одобрение: юли 2024 г.

КХП Trelegy Ellipta