



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

# ОБЩА МЕДИЦИНА GENERAL MEDICINE

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

Ст. Чакъров (главен редактор)

О. Томов (секретар)

А. Постаджиян

В. Маджова

Д. Дамянов

Е. Шипковенска

Ив. Миланов

К. Чернев

М. Бончева

Л. Тачева

Р. Асенова

EDITORIAL STAFF

St. Tchakarov (Editor-in-Chief)

O. Tomov (Secretary)

A. Postadjian

V. Madjova

D. Damianov

E. Shipkovenska

Iv. Milanov

K. Chernev

M. Boncheva

L. Tacheva

R. Assenova

I. Unluoglu (Turkey)

M. Mojovic (Serbia)

M. Ungan (Turkey)

T. Gruev (Macedonia)

J. Stoffers (Netherlands)

**Списанието се обработва във:**

**Scopus**

**Excerpta Medica**

**БД Българска медицинска литература**

Обща мед.

Obshta med.

ТОМ **XVII**

• **2015** •

БРОЙ 1

**СЪДЪРЖАНИЕ****АВТОРСКИ СТАТИИ**

- Д. Шопов и Т. Стоев.* Здравеопазване и необходимост от Национална здравна карта.....3
- М. Търновска, Р. Димова и А. Джуркова.* Удовлетвореност от работата, професионален имидж и лоялност към избраната специалност при общопрактикуващи лекари.....8
- Ал. Златарева и Г. Петрова.* Анализ на разходите на НЗОК за редки онкологични заболявания и лекарства сираци.....13
- Т. Векъв, Е. Григоров и С. Джамбазов.* Анализ на нормативни насоки и добри практики за фармакоикономически оценки – препоръки за приложение в България.....19

**КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ**

- П. Андреева-Гатева, Р. Начова и Ал. Минчев.* Опит за овладяване на болката при пациент с болест на Crohn чрез прилагане на parecoxib – съдебномедицински случай .....27
- Св. Дерменджиев, П. Делева и Зл. Стойнева.* Множествени алергични реакции, асоциирани със субстанции от военнопромишления комплекс – клиничен случай.....32

**ОБЗОРИ**

- А. Лукова и Хр. Цеков.* Поглед върху управление на риска в медицинската практика .....37
- М. Камбурова, Ст. Георгиева и А. Кънев.* Четвъртична профилактика – възникване и развитие на концепцията .....42
- М. Мухтаров, И. Райнова, И. Маринова, Р. Харизанов и Д. Йорданова.* Кистна ехинококоза при човека – актуални диагностични методи и терапевтични подходи.....46
- Д. Гавраилова.* Захарен диабет тип 1 и синдром на поликистозните яйчници.....55
- Кр. Коев.* Очни прояви при синдром Pierre Robin и синдром Stickler.....61

**CONTENTS****ORIGINAL ARTICLES**

- D. Shopov and T. Stoev.* Health care and the necessity of a National health map.....3
- M. Tarnovska, R. Dimova and A. Djurkova.* Work satisfaction, professional image and loyalty to the chosen specialty by general practitioners .....8
- Al. Zlatareva and G. Petrova.* National health insurance fund cost analysis for rare cancer diseases and orphan drugs.....13
- T. Vekov, E. Grigorov and S. Dzhambazov.* An analysis of regulatory guidelines and good practices of pharmacoeconomic assessments – recommendations for application in Bulgaria.....19

**CASE REPORTS**

- P. Gateva, R. Nachova and Al. Mintchev.* Attempt at pain management with parecoxib in a patient with Crohn disease: a forensic medical case .....27
- Sv. Dermendjiev, P. Deleva and Zl. Stoyneva.* Multiple allergic manifestations associated with occupational exposure to materials from military industry: a case report.....32

**REVIEWS**

- A. Loukova and C. Tsekov.* An overview of the administration of the risk management in medical practice.....37
- M. Kamburova, St. Georgieva, A. Kanev.* Quaternary prevention – origin and development of the concept .....42
- M. Muhtarov, I. Rainova, I. Marinova, R. Harizanov and D. Jordanova.* Human cystic echinococcosis – current diagnostic methods and therapeutic approaches.....46
- D. Gavrilova.* Type 1 diabetes and polycystic ovary syndrome .....55
- K. Koev.* Ocular manifestations in Pierre Robin sequence and Stickler syndrome .....61

ОБЩА МЕДИЦИНА 1/2015

ISSN 1311-1817 УДК 611

Организационен секретар: *Св. Цветанова*Стилова редакция: *Св. Цветанова*Корекция: *Д. Танчева и В. Цъклева*Редакция на англ. резюмета: *В. Колев*Страниране: *О. Маркова*Реклама – *В. Герчева* – GSM: 0888 282 422, e-mail: [vania\\_gercheva@abv.bg](mailto:vania_gercheva@abv.bg)

Подписана за печат на 20.02.2015 г.

Централна медицинска библиотека  
1431 София, ул. "Св. Г. Софийски" № 1© 02/952 16 45, 02/952 23 93  
e-mail: [svetlacim@abv.bg](mailto:svetlacim@abv.bg)

## ОЧНИ ПРОЯВИ ПРИ СИНДРОМ PIERRE ROBIN И СИНДРОМ STICKLER

Кр. Коев

Катедра по спешна медицина, Медицински университет – София

### OCULAR MANIFESTATIONS IN PIERRE ROBIN SEQUENCE AND STICKLER SYNDROME

К. Коев

Department of Emergency Medicine, Medical University – Sofia

**Резюме.** Синдромът Pierre Robin е вродено заболяване, което се характеризира с малка челюст, цепнатина на небцето, ушни инфекции, малък отвор на покрива на устата и др. Синдромът Pierre Robin е последователна комбинация от проблеми, които се проявяват по време на бременността с микрогнатия (малка челюст). Ако челюстта е твърде малка, няма достатъчно място за езика да стои неподвижно в устата, затова той се опира в задната част на устата (глосоптоза). Има множество причини, поради които бебето може да се роди с малка долна челюст. Една от тях може да бъде, че челюстта не расте с нормална скорост. Последователността Pierre Robin е свързана с редица очни усложнения, включително късогледство, страбизъм, синдром Мьобиус, обструкция на назолакрималния канал, глаукома, катаракта, микрофталмия, колобома на хороидеята и отлепване на ретината. При някои бебета с последователност Pierre Robin се наблюдават проблеми с растежа на костите на лицето и челюстните кости са твърде малки. Освен тежко късогледство, при деца със синдром Stickler, често се наблюдава катаракта, глаукома и отлепване на ретината. Миопията и дегенерацията на стъкловидното тяло са доминиращи очни прояви при синдрома Stickler тип I. Задното витреално отлепване е често срещан проблем. Катарактата също е очно усложнение, свързано със синдрома Stickler. Случаите със синдром Stickler с вероятни зрителни усложнения са рядко срещани. При някои пациенти се наблюдава едностранен хидропс с едностранен кератоконус. Очните аномалии включват високо късогледство, аномалии на стъкловидното тяло и висок риск от отлепване на ретината (с последваща слепота).

**Ключови думи:** синдром Pierre Robin, синдром Stickler, малка челюст, очни усложнения

**Summary.** Pierre Robin syndrome is an inherited disorder that is characterized by an undeveloped small jaw, cleft palate, ear infections, a small opening of the roof of the mouth, etc. Pierre Robin syndrome is a consistent combination of problems that occur during pregnancy with micrognathia (small jaw). If the jaw is too small there is not enough room for the tongue to lie flat in the mouth and it rests in the back of the mouth (glosoptosis). There are many reasons why a baby may be born with a small jaw. One of them may be that the jaw is not growing at a normal speed. Pierre Robin sequence is associated with a number of ocular complications including myopia, strabismus, Moebius syndrome, nasolacrimal duct obstruction, glaucoma, cataracts, microphthalmia, choroid coloboma and retinal detachment. Some babies with Pierre Robin sequence have problems with facial bones development which results in too small jaw bones. Apart from severe myopia in children with Stickler syndrome cataracts, glaucoma and retinal detachment are often observed. Myopia and vitreous degeneration are peculiar ocular manifestations of the Stickler syndrome type I. Rarely vitreous detachment is a common problem. Cataracts are a frequent ocular complication associated with the Stickler syndrome. Some patients present with unilateral hydrops and unilateral keratoconus. Ocular abnormalities include severe myopia, vitreous abnormalities and increased risk of retinal detachment (which subsequently causes blindness).

**Key words:** Pierre Robin syndrome, Stickler syndrome, small jaw, ocular complications

Синдромът Pierre Robin е състояние, което присъства още от раждането. При този синдром детето има по-малка от нормалното долна челюст, изпадане назад на корена на езика и затруднено дишане [1].

#### ПРИЧИНИ ЗА ЗАБОЛЯВАНЕТО

Точните причини за синдрома Pierre Robin са неизвестни. Той може да бъде част от множество генетични синдроми [2].

Долната челюст се развива бавно преди раждането, но може да се наблюдава ускоряване през първата година от живота [3].

#### СИМПТОМИ ПРИ СИНДРОМ PIERRE ROBIN

- разцепено твърдо небце;
- много малка челюст и малка брадичка;
- челюст, вдадена към гърлото;
- повтарящи се ушни инфекции;
- малък отвор в покрива на устата, което може да доведе до задавяне или регургитация на течности през носа;
- пренатална поява на зъби;
- език, по-голям в сравнение с челюстта [4].

#### КРАНИОФАЦИАЛНИ АНОМАЛИИ ПРИ СИНДРОМ PIERRE ROBIN

Синдромът Pierre Robin е последователна комбинация от патологични изменения, които се проявяват по време на бременността с микрогнатия (малка челюст). Ако челюстта е твърде малка, няма достатъчно място за езика да стои неподвижно в устата, затова той се опира в задната част на устата (глосоптоза). Последователността Pierre Robin е описана за първи път от Сент-Илер през 1822 г., а Пиер Робин въвежда термина глосоптоза, поради което заболяването носи неговото име. Когато езикът се опира в задната част на устата, той може да попречи на небцето да се затваря, в резултат се появява цепнатина на небцето (заешката устна обикновено не се свързва със синдрома Pierre Robin). Цепнатината на небцето при децата обикновено може да се коригира на възраст между 12 и 18 месеца [5].

Тъй като езикът се сгъва и се опира в задната част на устата, дихателните пътища може да бъдат частично блокирани и при бебетата може да се появят дихателни проблеми [6]. При тежките състояния се налага прилагане на трахеотомия. Може да се наблюдават затруднения при храненето на бебето. Това се дължи на проблеми с координирането на дишането и смученето. Ако

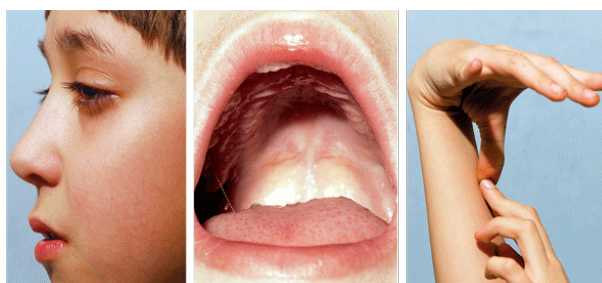
бебето не е в състояние да получи достатъчно храна през устата, се налага вкарването на гастростомна сонда [7].

Изолираните случаи на синдром Pierre Robin често не са състояния за цял живот. Челюстта на засегнатото дете често може да порасне и да достигне нормален размер. В действителност, много от децата имат напълно нормални лицеви характеристики, докато тръгнат на училище [8].

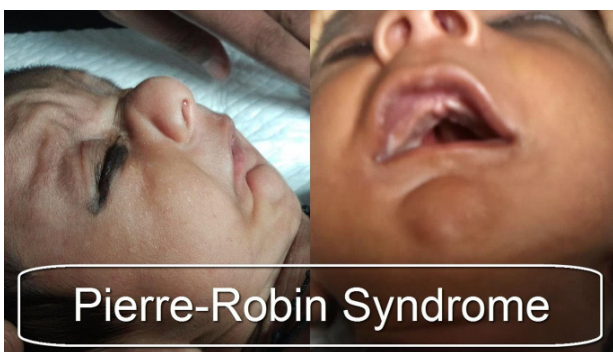
Ако бебето страда от синдром Pierre Robin, съществува малък риск родителите, други членове на семейството или самото дете в по-късен етап от живота да имат още едно дете с този синдром. Рискът той да се прояви отново при бебетата на засегнатото дете или при бебетата на неговите родители е между 1 и 5%. Съществува вероятност 95-99%, че това няма да се случи отново. Рискът за други членове на семейството е още по-малък [9].

Има множество причини, поради които бебето може да се роди с малка долна челюст. Една от тях може да бъде, че челюстта не расте с нормална скорост. Когато бебето се развива преди раждането, главата се навежда срещу гръдния кош и небцето е разделено на две части, които трябва да се съберат [10]. Тъй като бебето расте, главата се повдига нагоре, а долната челюст пада и устата се отваря. Това причинява неправилно разположение на езика и двете страни на небцето се съединяват. Ако това не се случи, небцето не се затваря правилно и при бебето се появява нацепено небце.

Тъй като тези неща се случват последователно, този проблем е наречен последователност Pierre Robin [11].







### Очни прояви при синдрома

Последователността Pierre Robin е свързана с редица очни усложнения, включително късогледство, страбизъм, синдром Мьобиус, обструкция на назолакрималния канал, глаукома, катаракта, микрофтальмия, колобома на хороидеята и отлепване на ретината. Изследвано е момче на десет дни, при което се наблюдава микрогнатия, глосоптоза и цепнатина на небцето, както и множество вродени аномалии [12]. Чрез офталмологично изследване е установена двустранна макулопатия, с фокусни области на ретината и ретинална атрофия на пигментния епител.

Последователността Pierre Robin може да бъде единствен проблем при бебето или да е една част от група проблеми, наречена синдром. При някои бебета с последователност Pierre Robin се наблюдават проблеми с растежа на костите на лицето и челюстните кости са твърде малки. При половината от бебетата с последователност Pierre Robin се проявяват и други проблеми [14].

При бебета с последователност Pierre Robin може да се наблюдава синдромът Stickler. Той включва група от прояви, включително малки кости на лицето, очни аномалии, ставни проблеми, както и загуба на слуха. Синдромът Stickler обикновено се причинява от мутации в гена за колаген и се предава директно от родител на дете [15]. Това може да възникне и в резултат на нови промени в колагена и да се прояви при бебета, които нямат други засегнати роднини в семейството. Децата с последователност Pierre Robin се изследват и за признаци на синдром Stickler и други генетични заболявания [16].

Съществува известна връзка между кератоконуса и последователността Pierre Robin. Изследвана е 30-годишна жена със синдром на последователност Pierre Robin, при която се наблюдава остър едностранен хидропс като първо проявление на двустранен кератоконус [17]. Първоначалното лечение включва превързване на очите, хипертоничен физиологичен разтвор и циклоплегия. Въпреки това не се очаква значително зрително подобрение в дългосрочен план поради наличието на централно помътняване на роговицата и невъзможността за подобрение чрез контактни лещи. Пациентката

не е подходящ кандидат за кератопластика поради тежки интелектуални затруднения [18].

### Симптоми при синдром Stickler

#### Очни проблеми

Освен тежко късогледство, при деца със синдром Stickler, често се наблюдава катаракта, глаукома и отлепване на ретината [19].

Миопията и дегенерацията на стъкловидното тяло са доминиращи очни прояви при синдрома Stickler тип I. Задното витреално отлепване е често срещан проблем. Витреоретиналната дегенерация прогресира и до второто десетилетие се срещат ревматогенни отлепвания при половината от засегнатите пациенти [20].

#### Слухови затруднения

Степента на загуба на слуха варира между пациентите, които страдат от синдром Stickler. Той обикновено засяга способността за чуване на високите честоти.

#### Костни аномалии

Често децата със синдром Stickler имат прекалено гъвкави стави и склонност за развиване на необичайно изкривяване на гръбначния стълб, като сколиоза [21]. Артрозата може да започне и през юношеството.

Много хора със синдром Stickler имат висока миопия поради формата на очите [22]. Пациентите, при които е налице засягане на очите, имат склонност към повишено очно налягане (очна хипертензия), което може да доведе до глаукома и разкъсване или отлепване на ретината [23]. Катарактата също е очно усложнение, свързано със синдрома Stickler. Стъкловидното тяло има отличителен външен вид при синдрома Stickler, свързан с гените COL2A1 и COL11A1.

Случаите със синдром Stickler с вероятни зрителни усложнения са рядко срещани. При някои пациенти се наблюдава едностранен хидропс с едностранен кератоконус [24]. Очните аномалии включват високо късогледство, аномалии на стъкловидното тяло и висок риск от отлепване на ретината (с последваща слепота) [25].

### Клинична диагноза

Диагностицирането на синдрома Stickler се извършва въз основа на наличието на характерни клинични прояви [26]. При типове 1-3 могат да се наблюдават различни зрителни оплаквания. Тип 4, който включва само очни прояви, може да протече безсимптомно, преди установяването му чрез рутинен очен преглед или развитие на отлепване на ретината [27]. Тъй като съдържа голямо количество колаген, стъкловидното тяло е основната очна зона, която се засяга от синдрома Stickler [28]. Стъкловидното тяло при това заболяване се описва като „оптически празно“,

въпреки че са описани различни фенотипове въз основа на констатациите чрез биомикроскоп: така наречените мембрани на стъкловидното тяло се проявяват като струпване на гел в непосредственото ретролентално пространство, в задната част, ограничено от мембранна кондензация [29].

Осем деца (шест момчета и две момичета) със синдром Stickler и последователност Pierre Robin се изследват на всеки 6 месеца поради висока миопия [30]. Подложени са на офталмологични прегледи, които включват циклоплегична рефракция и преглед с биомикроскоп. Извършена е лазерна фотокоагулация (при 2 от случаите) за лечение на дегенерация на ретината или операция (при 3 от случаите) за отлепване на ретината [31].

От осемте пациенти, пет не се нуждаят от терапия, две деца имат дегенерация на ретината на лявото око и отлепване на ретината на дясното око, докато едно дете има отлепване на ретината само на дясното око. Приложена е успешна лазерна фотокоагулация за двете леви очи с дегенерация на ретината. Хирургично лечение се прилага на трите очи с отлепване на ретината, като едната интервенция е успешна, а другите две – неуспешни, което довежда до пълна слепота. Освен тези три деца, едно остава без зрително влошаване на двете очи по време на периода на проследяване.

#### Библиография

1. Gewitz, M. et al. Cleft palate and accessory metacarpal of index finger syndrome: possible familial occurrence. – *J. Med. Genet.*, **15**, 1978, № 2, 162-164.
2. Gangopadhyay, N. et al. Pierre Robin. – *Sequence Semin Plast Surg.*, **26**, 2012, № 2, 76-82.
3. Snead, M. P. et al. Stickler syndrome, ocular-only variants and a key diagnostic role for the ophthalmologist. – *Eye Lond.*, **25**, 2011, № 11, 1389-1400.
4. Stevenson, D. A. et C. Carey. New Syndrome: A novel multiple congenital anomaly-mental retardation syndrome with Pierre Robin sequence and cerebellar hypoplasia in two sisters. – *Am. J. Med. Genet A*, **143A**, 2007, № 19, 2221-2226.
5. Selvi, R. et A. Mukunda Priyanka. Role of SOX9 in the Etiology of Pierre-Robin Syndrome. – *Iran J. Basic. Med. Sci.*, **16**, 2013, № 5, 700-704.
6. Butow, K., C. F. Hoogendijk et R. A. Zwahlen. Pierre Robin sequence: appearances and 25 years of experience with an innovative treatment protocol. – *J. Pediatric Surgery*, **44**, 2009, 2112-2118.
7. Breugem, C. C. et A. B. Mink van der Molen. What is Pierre Robin Sequence? – *J. Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, **62**, 2009, 1555-1558.
8. Baudon, J., F. Renault et J. Goutet. Assessment of dysphagia in infants with facial malformations. Springer-Verlag, Published online, 22 May, 2008.
9. Baujat, G., C. Faure, et A. Zaouche. Oroesophageal motor disorders in Pierre Robin Syndrome. – *J. Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **32**, 2001, 279-302.
10. Kirschner, R. E. et D. W. Low. Surgical Airway Management in Pierre Robin Sequence: Is there a Role for Tongue Lip Adhesion?. – *Cleft Palate Craniofacial Journal*, **40**, 2003, № 1, 13-18.
11. Caouette-Laberge, L., B. Bayet et Y. Larocque. The Pierre Robin sequence: review of 125 cases and evolution of treatment modalities. – *Plastic Reconstructive Surgery*, **93**, 1994, 934-942.
12. Dennison, W. The Pierre Robin syndrome. – *Pediatrics*, **36**, 1965, 336-341.
13. Goodman, R. et R. Gorlin. Atlas of the face in genetic disorders. St. Louis, C. V. Mosby, 1977.
14. Igarashi, M., M. Filippone et B. Alford. Temporal bone findings in Pierre Robin syndrome. – *Laryngoscope*, **86**, 1976, 1679-1687.
15. Latham, R. A. The pathogenesis of cleft palate associated with Pierre Robin syndrome. – *Br. J. Plastic Surgery*, **19**, 1966, 205.
16. Zeha, H., L. Azevedo et L. Rios. Bilateral mandibular distraction osteogenesis in the neonate with pierre robin sequence and airway obstruction: a primary option. – *Craniofacial Trauma Reconstr.*, **5**, 2012, № 1, 25-30.
17. Davidson, T. B. et al. Microdeletion del(22)(q12.2) encompassing the facial development-associated gene, *MN1* (meningioma 1) in a child with Pierre-Robin sequence (including cleft palate) and neurofibromatosis 2 (NF2): a case report and review of the literature. – *BMC Med. Genet.*, **13**, 2012, 19.
18. Kelly, N. Et al. Robin Sequence: From diagnosis to development of an effective management plan. – *Pediatrics.*, **127**, 2011, № 5, 936-948.
19. Linda, P. et al. Pierre Robin sequence may be caused by dysregulation of *SOX9* and *KCNJ2*. – *J. Med. Genet.*, **44**, 2007, № 6, 381-386.
20. A Wilson, D. et al. Late presentation of upper airway obstruction in Pierre Robin sequence. – *Arch. Dis. Child.*, **83**, 2000, № 5, 435-438.
21. Hall, J. G. et H. Herrod. The Stickler syndrome presenting as a dominantly inherited cleft palate and blindness. – *J. Med. Genet.*, **12**, 1975, № 4, 397-400.
22. Richards, A. J., G. S. Fincham et A. McNinch. Alternative splicing modifies the effect of mutations in *COL11A1* and results in recessive type 2 Sticklers syndrome with profound hearing loss. – *J. Med. Genet.*, **50**, 2013, № 11, 765-771.
23. Khanh-Nhat Tran-Viet, V. Soler et V. Quette. Mutation in collagen II alpha 1 isoforms delineates Stickler and Wagner syndrome phenotypes. – *Mol. Vis.*, **19**, 2013, 759-766.
24. Richards, A. J. Et al. Variation in the vitreous phenotype of Stickler syndrome can be caused by different amino acid substitutions in the x position of the type II collagen Gly-X-Y Triple Helix. – *Am. J. Hum. Genet.*, **67**, 2000, № 5, 1083-1094.
25. Popkin, J. S. et C. Robert. Polomeno, Stickler's syndrome (hereditary progressive arthro-ophthalmopathy). – *Can. Med. Assoc. J.*, **111**, 1974, № 10, 1071-1076.
26. Jakobsen, L. P. et al. The genetic basis of the Pierre Robin sequence. – *Cleft Palate Craniofac. J.*, **43**, 2006, № 2, 155-159.
27. Bongers, E. M., P. L. Huygen et H. A. Marres. Diagnosis and treatment of the Pierre Robin sequence: results of a retrospective clinical study and review of the literature. – *Eur. J. Pediatr.*, **160**, 2001, № 1, 47-53.
28. Pierre Robin. La glossoptose. Son diagnostic, ses conséquences, son traitement. Bulletin de l'Académie nationale de médecine, Paris, 1923, 89: 37. – *J. Méd. Paris*, **43**, 1923, 235-237.
29. Shprintzen, R. J. Robin sequence. – *Management of Genetic syndromes*, 2001, 323-336.
30. Benko, S. et al. Highly conserved non-coding elements on either side of *SOX9* associated with Pierre Robin sequence. – *Nature Genet.*, **41**, 2009, 359-364.
31. Bixler, D. et J. C. Christian. Pierre Robin syndrome occurring in two unrelated sibships. – *Birth Defects Orig. Art. Ser.*, **7**, 1971, № 7, 67-71.

✉ Адрес за кореспонденция:  
Доц. д-р Красимир Коев  
Катедра по спешна медицина  
Медицински университет  
ул. "Бяло море" № 8  
1527 София