

Списък с резюмета на научните трудове

На

Сави Риналдиев Шишков

<i>A1 – дисертационен труд за придобиване на ОНС „Доктор“</i>	<i>2</i>
<i>B3 – монография.....</i>	<i>3</i>
<i>Г6 - Книга на базата на защитен дисертационен труд за ОНС „Доктор“</i>	<i>4</i>
<i>Г7 – Публикации и доклади, публикувани в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация</i>	<i>5</i>
<i>Г8. Публикации и доклади, публикувани в нереферирани списания с научно рецензиране или публикувани в редактирани колективни толове.</i>	<i>14</i>
<i>Г9 Публикувана глава от колективна монография.....</i>	<i>22</i>

A1 – дисертационен труд за придобиване на ОНС „Доктор“

„Андрогенни нива при мъже с остър и хроничен коронарен синдром“

Актуалността на проблемът за андрогените при мъже с остър (ОКС) и хроничен коронарен синдром (ХКС) е свързана изясняване патогенезата и профилактика на ИБС. Налице са данни за благоприятен ефект на андрогените върху сърдечната мускулатура и васкуларизация, но и повишен риск при субституция. В тази връзка си поставихме за цел да изследваме ролята на андрогените при адаптацията към ОКС както и за развитието на ИБС при мъже със остър и ХКС. Изследвани са 105 пациенти - 72 с ОКС, 32 с ХКС и 35 контроли. Установихме по-ниски стойности на всички фракции на тестостерона (Т), по-висока честота на хипотестостеронемията при пациенти с ОКС. Най-ниски са посочените фракции на Т и ароматизационния индекс в групата на пациентите със ST-елевация, спрямо ОКС без ST-елевация. В групата на ХКС ароматизационния индекс корелира с някои липидни показатели. По-ниските нива на SHBG се свързват с по-лош метаболитен профил в групата ХКС, докато в ОКС по-високите нива на SHBG са параметър отразяващ и допълващ рисковата характеристика. Основни детерминанти на DHEA-S са възрастта и гломерулната филтрация в групите ОКС и АКБ, докато за групата на ХКС това е само възрастта. По-високата стойност на отношението кортизол/DHEA-S се свързва с по-лоша рискова х-ка на пациентите с ОКС. Резултатите от изследването дават основата за провеждане на проучвания, които биха могли да изяснят важни аспекти в регулацията на гонаданата функция и екстрагонадалните ефекти на стероидните хормони в контекста на ИБС.

"Androgen levels in men with acute and chronic coronary syndrome"

The relevance of the problem of androgens in men with acute (ACS) and chronic coronary syndrome (CCS) is related to the clarification of the pathogenesis and prevention of CHD. There is evidence of a beneficial effect of androgens on cardiac muscle and vascularization, but also an increased risk in substitution. In this regard, we aimed to investigate the role of androgens in adaptation to ACS as well as in the development of CHD in men with acute and CHD. We studied 105 patients, 72 with ACS, 32 with CHD and 35 controls. We found lower values of all testosterone (T) fractions, higher incidence of hypotestosteronemia in patients with ACS. T fractions and aromatization index were the lowest in the group of patients with ST-elevation compared to non-ST-elevation ACS. In the CCS group, aromatization index correlated with some lipid parameters. Lower SHBG levels were associated with a worse metabolic profile in the CCS group, whereas in the OCS group higher SHBG levels were a parameter reflecting and complementing the risk characteristic. The main determinants of DHEA-S were age and glomerular filtration rate in the OCD and ACS groups, whereas for the HCS group it was age alone. A higher value of the cortisol/DHEA-S ratio was associated with a worse risk x-co of ACS patients. The results of this study provide the basis for studies that could elucidate important aspects in the regulation of gonadal function and the extragonadal effects of steroid hormones in the context of CHD.

V3 – монография

Организиран преход към грижа за възрастни при редки ендокринни заболявания

Нерешените проблеми свързани с организирания преход между здравни системи е едно от най-неотложните предизвикателства в съвременното здравеопазване. При пациентите с редки ендокринни заболявания и тяхното прехвърляне към клиника за възрастни от педиатрични грижи са налице и допълнителни предизвикателства. Монографията се подчертава необходимостта от преразглеждане на твърдата възрастова граница от 18 години, която контрастира с постепенния и сложен характер на съзряването, особено при наличие на хронични заболявания. Въвежда се понятието „преход“ в медицинската практика след преглед на наличната литература, неговите принципи, ключови участници и международни модели за успешно прилагане. Разгледани са биологичните, психологическите и социалните аспекти на юношеството, поставя се акцент върху готовността на пациентите, приемствеността на грижите и ролята на цифровите технологии и мултидисциплинарните екипи. Две редки ендокринни състояния - вродена надбъбречна хиперплазия и хипопитуитаризъм - са анализирани в дълбочина, като клинични случаи илюстрират рисковете от лошо управлявани преходи. Въз основа на проведения обзор на литературата и анализа на ситуацията в България, представените примери и спецификите на редките ендокринни заболявания е предложени и алгоритъм за болнична организация на процеса на прехода.

Transition to adult care for rare endocrine diseases

The unresolved issues related to the orderly transition between health systems is one of the most pressing challenges in modern health care. For patients with rare endocrine diseases and their transfer to an adult clinic from pediatric care, there are additional challenges. The monograph highlights the need to reconsider the rigid age limit of 18 years, which contrasts with the gradual and complex nature of maturation, particularly in the presence of chronic disease. It introduces the concept of 'transition' into medical practice after reviewing the available literature, its principles, key players and international models for successful implementation. The biological, psychological, and social aspects of adolescence are explored, with an emphasis on patient readiness, continuity of care, and the role of digital technologies and multidisciplinary teams. Two rare endocrine conditions, congenital adrenal hyperplasia and hypopituitarism, are analyzed in depth, with clinical cases illustrating the risks of poorly managed transitions. Based on the literature review and analysis of the situation in Bulgaria, the examples presented and the specificities of rare endocrine diseases, an algorithm for hospital management of the transition process is proposed.

Г6 - Книга на базата на защитен дисертационен труд за ОНС „Доктор“

Андрогени и коронарна артериална болест

Настоящата книга е написана на базата на дисертационен труд „Андрогенни хормони при мъже с остър и хроничен коронарен синдром“. Целта на тази книга е да обобщи и представи последните научни данни за ролята на тестостерона в патогенезата на АКБ както в патогенетичен, така и в етиологичен, прогностичен и профилактичен план. Представени са нови аспекти по отношение на взаимодействието между половите хормони у мъжа и коронарната артериална болест. Разгледани са експериментални резултати от изследване на андрогени в контекста на острия коронарен синдром в светлината на актуалните научни разбирания. Обсъдени са аспекти на хипотестостеронемията и връзката и с сърдечно-съдов риск, както и влиянието на тестостерон-заместителното лечение върху сърдечно-съдовата система. Изчерпателният анализ на събраните данни подчертава многостранния и динамичен характер на хормоналните вариации при пациенти с коронарни синдроми. Представената сложна взаимовръзка между хормоналните нива, метаболитните състояния и сърдечносъдовото здраве подчертава необходимостта от холистичен подход при диагностиката и лечението на пациенти с коронарни синдроми.

Androgens and coronary artery disease

This book is written on the basis of a dissertation "Androgenic hormones in men with acute and chronic coronary syndrome". The aim of this book is to summarize and present the latest scientific data on the role of testosterone in the pathogenesis of ACD, both in pathogenetic, etiological, prognostic and prophylactic terms. New aspects regarding the interaction between male sex hormones and coronary artery disease are presented. Experimental results from the study of androgens in the context of acute coronary syndrome are discussed in the light of current scientific understanding. Aspects of hypotestosteronemia and its relationship to cardiovascular risk are discussed, as well as the impact of testosterone replacement therapy on the cardiovascular system. A comprehensive analysis of the data collected highlights the multifaceted and dynamic nature of hormonal variations in patients with coronary syndromes. The presumed complex interrelationship between hormone levels, metabolic states and cardiovascular health highlights the need for a holistic approach to the diagnosis and treatment of patients with coronary syndromes.

Г7 – Публикации и доклади, публикувани в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация

1. Histological Changes in Severe Diabetic Fetopathy: An Autopsy Case Report

Maternal diabetes is one of the most common and dangerous risk factors during pregnancy, as often there are no generalized signs. Diabetic fetopathy is a severe, poorly defined complication of gestational diabetes or preexisting maternal diabetes mellitus, with an ill-defined histological spectrum of changes. Herein we report a case of severe diabetic fetopathy diagnosed upon autopsy of a recently miscarried fetus. On histology, the liver revealed severe generalized macrovesicular steatosis and number of small cysts. The pancreas revealed not only Langerhans isle hyperplasia, but also Langerhans amyloidosis, evident of the severity of maternal diabetes and fetal hyperglycemia. The adrenal glands revealed hyperplasia in zona glomerulosa, due to aldosterone overproduction, evident of fetal hypertension. The current case is an extreme example of an undiagnosed and untreated gestational diabetes mellitus. The severity of histological changes, in this case, is suggestive of further extension of the diagnostic criteria of diabetic fetopathy to include more subtle changes that can be observed clinically and even a combination of maternal-newborn factors.

Хистологични промени при тежка диабетна фетопатия: Аутопсионен клиничен случай

Майчиният диабет е един от най-често срещаните и опасни рискови фактори по време на бременност, тъй като често няма общи признаци. Диабетната фетопатия е тежко, слабо дефинирано усложнение на гестационния диабет или на съществуващ преди това майчин захарен диабет, с недобре дефиниран хистологичен спектър от промени. Тук съобщаваме за случай на тежка диабетна фетопатия, диагностицирана при аутопсия на наскоро абортирал плод. При хистологичното изследване на черния дроб се установи тежка генерализирана макровезикуларна стеатоза и множество малки кисти. Панкреасът показва не само хиперплазия на Лангерхансовите острови, но и амилоидоза на Лангерхансовите острови, което свидетелства за тежестта на майчиния диабет и феталната хипергликемия. Надбъбречните жлези разкриха хиперплазия в zona glomerulosa, дължаща се на свръхпроизводство на алдостерон, което е доказателство за фетална хипертония. Настоящият случай е краен пример за недиагностициран и нелекуван гестационен захарен диабет. Тежестта на хистологичните промени в този случай предполага по-нататъшно разширяване на диагностичните критерии за диабетна фетопатия, за да се включат по-фини промени, които могат да се наблюдават клинично, и дори комбинация от фактори, свързани с майката и новороденото.

2. Mapping of the current transition of care practice for patients with pituitary disease at Endo-ERN reference centers

Rare endocrine conditions present specific diagnostic and management challenges to healthcare providers, especially regarding transition. Despite the need for practical guidance on this subject, consensus on structured approaches to transition are lacking. The aim was to map the current clinical practice, and identify the unmet needs regarding transition of care for patients with pituitary disease in the reference centers (RCs) of the European Reference Network on Rare Endocrine Conditions (Endo-ERN). A survey-based, cross-sectional study using the EU Survey tool was performed, and completed by 46 physicians (n) from 30 RCs (N). The respondents were pediatric and adult endocrinologists, representatives for Main thematic group 6 (MTG6) for their respective centers. The survey demonstrated that transition is a common practice among Endo-ERN centers (n=44/46), usually accomplished by a multidisciplinary team meeting (N=20/30). Criteria for start and end of transition were defined in half of the RCs (N=15/30), with 20% (N=5/30) of centers providing conflicting answers. Another aspect – the transition readiness was assessed in more than 75% of the RCs (N=26/30). That was done primarily by unvalidated tools such as subjective opinions and informal consultations. Pituitary specific transition assessment tool was applied in one center only. Transition protocol was present in 9% of RC. Decisions about transition management were taken at combined meetings, or based on clinicians' personal judgment in 91% RCs. A minority of physicians evaluated the effectiveness of transition-related interventions (n=11/46), or medical outcomes (n=8/46). Patient reported outcome measures were least often used (n=4/46). Unmet needs included development of guidelines (n=5/46), and EU-wide approach (n=2/46). This study exemplifies the unmet needs for a structured approach to transition of patients with rare hypothalamic and pituitary conditions from healthcare providers and patients' perspective. It also demonstrates the need for further research on the definitions of successful transition of care and factors facilitating the successful transition.

Картографиране на настоящата практика за преход към грижи за пациенти със заболявания на хипофизата в референтните центрове Endo-ERN

Редките ендокринни състояния представляват специфично предизвикателство за доставчиците на здравни услуги по отношение на диагностиката и лечението, особено по отношение на прехода. Въпреки необходимостта от практически насоки по този въпрос, липсва консенсус относно структурираните подходи за преход. Целта беше да се очертае настоящата клинична практика и да се идентифицират неудовлетворените нужди по отношение на прехода към грижи за пациенти със заболявания на хипофизата в референтните центрове (РК) на Европейската референтна мрежа за редки ендокринни заболявания (Endo-ERN). Проведено е кръстосано проучване, базирано на анкета, като е използван инструментът EU Survey и е попълнено от 46 лекари (n) от 30 РК (N). Респондентите бяха ендокринолози за деца и възрастни, представители на Основна тематична група 6 (MTG6) за съответните им центрове. Проучването показва, че преходът е често срещана практика сред центровете на Endo-ERN (n=44/46), която обикновено се осъществява чрез среща на мултидисциплинарен екип (N=20/30). Критериите за начало и край на прехода са определени в половината от РК (N=15/30), като 20 % (N=5/30) от центровете са дали противоречиви отговори. Друг аспект - готовността за преход беше оценена в повече от 75% от РК (N=26/30). Това е направено предимно чрез невалидирани инструменти като субективни мнения и неформални консултации.

Инструментът за оценка на специфичния за хипофизата преход е приложен само в един център. Протокол за преход е имало в 9% от РК. Решенията за управление на прехода се вземаха на комбинирани срещи или въз основа на личната преценка на лекарите в 91% от РК. Малка част от лекарите са оценявали ефективността на интервенциите, свързани с прехода (n=11/46), или медицинските резултати (n=8/46). Най-рядко са използвани мерки за резултатите, докладвани от пациентите (n=4/46). Неудовлетворените нужди включват разработване на насоки (n=5/46) и общоевропейски подход (n=2/46). Това проучване илюстрира неудовлетворените нужди от структуриран подход към прехода на пациенти с редки състояния на хипоталамуса и хипофизата от гледна точка на доставчиците на здравни услуги и пациентите. То също така показва необходимостта от по-нататъшни изследвания на определенията за успешен преход на грижите и факторите, улесняващи успешния преход.

3. Evaluation of the First Year of Growth Hormone Treatment in Prader-Willi Syndrome Patients Followed at an Expert Center of Rare Endocrine Diseases

Introduction:

Prader-Willi syndrome (PWS) is a rare imprinting disorder with increasing incidence. Treatment with recombinant human growth hormone (rhGH) improves growth, body composition, and final height. It has been approved by the FDA since 2000, though it remains unofficially indicated in many countries.

Aim:

To assess the effects of rhGH treatment after the first year in PWS patients followed at an Expert Center for Rare Endocrine Diseases, part of the European Reference Network (Endo-ERN).

Patients and Methods:

This retrospective study included 18 genetically confirmed PWS patients (11 with deletion, 2 with UPD, 5 with positive methylation test) treated for at least one year with rhGH. Dosing, auxological parameters (weight, height, BMI), IGF-1 levels, and safety data were monitored.

Results:

Patients' age at diagnosis ranged from 0.08 to 14 years. Girls were diagnosed later than boys (mean 8.0 vs. 1.9 years, $p=0.05$). rhGH was started at a mean age of 5.15 years and dose of 0.025 mg/kg/day. After one year, mean height gain was 10.01 cm (higher in boys, $p=0.047$), SDS IGF-1 increased significantly ($p=0.001$), and SDS BMI decreased significantly ($p=0.005$). No adverse events occurred.

Conclusion:

Early diagnosis and initiation of rhGH in PWS leads to greater height gain and faster BMI reduction, particularly in boys. Broader access to reimbursed rhGH treatment and improved specialized care are needed.

Оценка на първата година от лечението с растежен хормон при пациенти със синдром на Прадер-Вили, наблюдавани в експертен център по редки ендокринни заболявания

Въведение:

Синдромът на Прадер-Вили (PWS) е рядко разстройство на импринтинга с нарастваща честота. Лечението с рекомбинантен човешки растежен хормон (rhGH) подобрява растежа, телесния състав и крайния ръст. То е одобрено от FDA през 2000 г., въпреки че остава неофициално показано в много страни.

Цел:

Да се оценят ефектите от лечението с rhGH след първата година при пациенти с PWS, наблюдавани в Експертен център за редки ендокринни заболявания, част от Европейската референтна мрежа (Endo-ERN).

Пациенти и методи:

Това ретроспективно проучване включва 18 генетично потвърдени пациенти с PWS (11 с делеция, 2 с UPD, 5 с положителен тест за метилиране), лекувани в продължение на поне една година с rhGH. Проследявани са дозировката, ауксологичните параметри (тегло, ръст, ИТМ), нивата на IGF-1 и данните за безопасност.

Резултати:

Възрастта на пациентите при поставяне на диагнозата варира от 0,08 до 14 години. Момчетата са диагностицирани по-късно от момчетата (средно 8,0 срещу 1,9 години, $p=0,05$). rhGH е започнат на средна възраст от 5,15 години и в доза 0,025 mg/kg/ден. След една година средното нарастване на ръста е 10,01 см (по-голямо при момчетата, $p=0,047$), SDS IGF-1 се увеличава значително ($p=0,001$), а SDS BMI намалява значително ($p=0,005$). Не са настъпили нежелани събития.

Заклучение:

Ранното диагностициране и започване на rhGH при PWS води до по-голямо нарастване на ръста и по-бързо намаляване на ИТМ, особено при момчетата. Необходим е по-широк достъп до реимбурсирано лечение с rhGH и подобряване на специализираните грижи.

4. Mapping of the current transition of care practice for patients with pituitary disease at Endo-ERN reference centers

Rare endocrine conditions, such as hypothalamic and pituitary disorders, pose unique diagnostic and management challenges—one of the most understudied being the transition of care from pediatric to adult services. Despite the recognized need for structured guidance, there is currently no consensus on standardized protocols. This study aimed to map existing clinical practices and identify unmet needs related to transition in the European Reference Network on Rare Endocrine Conditions (Endo-ERN).

A cross-sectional survey was conducted using the EU Survey tool and completed by 46 physicians from 30 reference centers (RCs). Transition was reported as common practice (44/46 RCs), most often carried out through multidisciplinary team meetings (20/30 RCs). Only half of the centers had defined criteria for initiating and concluding the transition process, and 16.7% of responses indicated inconsistencies. While over 75% of RCs assessed transition readiness, the methods were mostly informal or subjective. Only one center used a pituitary-specific tool. Formal transition protocols existed in just 9% of centers. Decisions were frequently made in joint pediatric-adult meetings or left to individual clinicians' judgment.

Few centers assessed outcomes or effectiveness of interventions. Identified unmet needs included the development of structured guidelines and a harmonized EU-wide approach to improve transition care for these complex conditions.

Картографиране на текущата практика за преход към грижи за пациенти със заболявания на хипофизата в референтните центрове на Endo-ERN

Редките ендокринни състояния, като хипоталамуса и хипофизата, поставят уникални диагностични и управленски предизвикателства - едно от най-слабо проучените е преходът от педиатрични грижи към грижи за възрастни. Въпреки признатата необходимост от структурирано ръководство, понастоящем няма консенсус по отношение на стандартизираните протоколи. Целта на това проучване е да се картографират съществуващите клинични практики и да се идентифицират неудовлетворените нужди, свързани с прехода в Европейската референтна мрежа за редки ендокринни състояния (Endo-ERN).

Проведено е кръстосано проучване, като е използван инструментът EU Survey и е попълнен от 46 лекари от 30 референтни центъра (РЦ). Преминаването е отчетено като обичайна практика (44/46 РК), която най-често се осъществява чрез срещи на мултидисциплинарен екип (20/30 РК). Само половината от центровете са имали определени критерии за започване и приключване на процеса на преход, а 16,7% от отговорите посочват несъответствия. Въпреки че над 75 % от РЦ оценяват готовността за преход, методите са предимно неформални или субективни. Само един център е използвал специфичен за хипофизата инструмент. Официални протоколи за преход са съществували само в 9% от центровете. Решенията често се вземаха на съвместни срещи между педиатри и възрастни или се оставяха на преценката на отделните лекари.

Малко центрове са оценявали резултатите или ефективността на интервенциите. Установените неудовлетворени нужди включват разработването на структурирани насоки и хармонизиран подход в целия ЕС за подобряване на преходните грижи при тези сложни състояния.

5. Transition of patients treated with growth hormone – case series

Introduction:

Rare endocrine diseases are lifelong chronic conditions requiring continuous medical follow-up. Among the more common are hypopituitarism, Turner syndrome (TS), and Prader-Willi syndrome (PWS). The transition from adolescence to adulthood is a critical developmental stage, made more complex when coupled with a rare endocrine disorder.

Objectives:

This case series aims to present the experience of a single Expert Center for Rare Diseases in managing the transition of care for patients with rare endocrine conditions.

Materials and Methods:

Medical records of all patients transferred from pediatric to adult endocrine services over a 5-year period (2018–2022) were analyzed. Disease-specific characteristics and treatment data were evaluated.

Results:

A total of 43 patients with rare endocrine disorders reached the age of 18 during the study period. Of these, 27 (62.8%) were transferred to adult care, but 6 were later lost to follow-up, lowering the effective transfer success rate to 48.8%. Among those transferred, 18 patients were on growth hormone (rhGH) therapy. Ten patients had hypopituitarism (2 acquired, 8 congenital), with an average age at transfer of 19.8 ± 3.7 years. Five had panhypopituitarism, three had partial deficiencies, and two had isolated GH deficiency. All PWS and TS patients were transferred at age 18, and three out of four in each group were treated with rhGH.

Преминаване на пациенти, лекувани с растежен хормон - серия от случаи

Въведение:

Редки ендокринни заболявания са хронични състояния, които продължават цял живот и изискват непрекъснато медицинско наблюдение. Сред най-често срещаните са хипопитуитаризмът, синдромът на Търнър (TS) и синдромът на Прадер-Уили (PWS). Преходът от юношеството към зрелостта е критичен етап от развитието, който се усложнява, когато е съчетан с рядко ендокринно разстройство.

Цел:

Тази поредица от случаи има за цел да представи опита на един експертен център за редки болести в управлението на прехода към грижи за пациенти с редки ендокринни заболявания.

Материали и методи:

Анализирани са медицинските досиета на всички пациенти, прехвърлени от педиатрични към ендокринни служби за възрастни за период от 5 години (2018-2022 г.). Бяха оценени специфичните за заболяването характеристики и данните за лечението.

Резултати:

Общо 43 пациенти с редки ендокринни заболявания са навършили 18-годишна възраст през периода на проучването. От тях 27 (62,8%) са били прехвърлени на грижи за възрастни, но 6 по-късно са били изгубени за проследяване, което е намалило ефективния процент на успех на прехвърлянето до 48,8%. Сред прехвърлените 18 пациенти са били на терапия с растежен хормон (rhGH). Десет пациенти са имали хипопитуитаризъм (2 придобити и 8 вродени), като средната им възраст при прехвърлянето е била $19,8 \pm 3,7$ години. Петима са имали панипитуитаризъм, трима - частичен дефицит, а двама - изолиран дефицит на GH. Всички пациенти с PWS и TS са прехвърлени на 18-годишна възраст, а трима от четирима във всяка група са лекувани с rhGH.

6. Primary Intrathyroidal Non-Hodgkin Lymphoma: A Case Report

Primary thyroid lymphoma (PTL) is a rare disease characterized by the appearance of a rapidly growing solid mass in the cervical region. A major risk factor is chronic autoimmune thyroiditis with lymphocytes infiltrating the thyroid gland. The lymphoproliferative disease is seen more frequently in the females. PTL usually develops in the sixth and seventh decades of

life. We present a case of a 66-year-old woman with diffuse primary B-cell thyroid lymphoma with no prior evidence of underlying autoimmune thyroid pathology. The initial localization of the lymphoproliferative disease was in the thyroid gland, but the involvement of regional cervical lymph nodes was also found at the time of diagnosis. After histological verification with immunohistochemistry and staging by imaging, chemotherapy was initiated according to the R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin hydrochloride, Oncovin® (vincristine), prednisone) protocol. An excellent therapeutic response was achieved with lymphoma remission after six cycles under the mentioned protocol. Thyroid autoantibodies became positive 18 months after rituximab treatment, possibly reflecting the transient suppressive effects of the immunotherapy. The patient was subsequently kept followed up by a multidisciplinary team in the light of possible lymphoma recurrence and/or development of thyroid dysfunction. This case report demonstrates possible challenges for the diagnosis, treatment, and follow-up of this rare thyroid lesion. At the time of diagnosis, the clinical presentation of the disease, the ultrasound image, and the cytological result may be similar to other low-grade thyroid carcinomas or secondary metastatic involvement of the gland. The initial lack of underlying thyroid autoimmunity makes this distinction even more challenging. Furthermore, despite the rapid resolution, regular long-term monitoring for recurrence is required.

Първичен интратиреоиден неходжкинов лимфом: Доклад за случай

Първичният лимфом на щитовидната жлеза (PTL) е рядко заболяване, което се характеризира с появата на бързо растяща солидна маса в областта на шийката на матката. Основен рисков фактор е хроничният аутоимунен тиреоидит с лимфоцити, инфилтриращи щитовидната жлеза. Лимфопролиферативното заболяване се наблюдава по-често при жените. PTL обикновено се развива през шестото и седмото десетилетие от живота. Представяме случай на 66-годишна жена с дифузен първичен В-клетъчен лимфом на щитовидната жлеза без предварителни данни за подлежаща аутоимунна патология на щитовидната жлеза. Първоначалната локализация на лимфопролиферативното заболяване е била в щитовидната жлеза, но по време на поставянето на диагнозата е установено и засягане на регионални шийни лимфни възли. След хистологична верификация с имунохистохимия и стадиране чрез образна диагностика е започната химиотерапия съгласно протокола R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin hydrochloride, Oncovin® (vincristine), prednisone). Постигнат е отличен терапевтичен отговор с лимфомна ремисия след шест цикъла по посочения протокол. Аутоантителата на щитовидната жлеза стават положителни 18 месеца след лечението с ритуксимаб, което вероятно отразява преходния потискащ ефект на имунотерапията. Впоследствие пациентът е продължен да се проследява от мултидисциплинарен екип с оглед на възможна повторна поява на лимфом и/или развитие на дисфункция на щитовидната жлеза. Този доклад за случай показва възможните предизвикателства при диагностицирането, лечението и проследяването на тази рядка лезия на щитовидната жлеза. В момента на поставяне на диагнозата клиничната картина на заболяването, ултразвуковият образ и цитологичният резултат може да са подобни на други нискостепенни карциноми на щитовидната жлеза или вторично метастатично засягане на жлезата. Първоначалната липса на подлежащ аутоимунитет на щитовидната жлеза прави това разграничение още по-трудно. Освен

това, въпреки бързото отшумяване, е необходимо редовно дългосрочно наблюдение за рецидиви.

7. Testosterone, estradiol and their ratio in male patients with acute coronary syndrome

The role of androgens and estrogens in cardiovascular disease is a subject of ongoing studies. Therefore, we aim to explore the association of testosterone (T), estradiol and their ratio with cardiovascular risk factors and severity of cardiac ischemia in male patients with acute coronary syndrome. (ACS) $n = 72$ and controls ($n = 35$) Lower values of both total and free T were found in the ACS group compared to controls (8.97 vs. 10.98 nmol/l, $p = 0.001$ for total T and 0.189 vs. 0.223 nmol/l, $p = 0.006$ for free T). Patients with myocardial infarction with ST-elevation had significantly lower T fractions compared to ACS without ST-elevation. The T to estradiol ratio was significantly lower in the ACS group compared to controls and is lowest in those with STEMI. Also, all testosterone fractions – free, bioavailable, and free T, are lower in patients with ACS compared to controls. Based on these observations a conclusion can be drawn that amore estrogenic environment is associated with ST-elevation and correlates with the severity of ACS in male patients.

Тестостерон, естрадиол и тяхното съотношение при мъже с остър коронарен синдром

Ролята на андрогените и естрогените при сърдечносъдовите заболявания е обект на постоянни проучвания. Ето защо си поставяме за цел да проучим връзката на тестостерона (Т), естрадиола и тяхното съотношение със сърдечносъдовите рискови фактори и тежестта на сърдечната исхемия при пациенти от мъжки пол с остър коронарен синдром. (ACS) $n = 72$ и контроли ($n = 35$) Установени са по-ниски стойности както на общия, така и на свободния Т в групата с ACS в сравнение с контролите (8,97 срещу 10,98 nmol/l, $p = 0,001$ за общия Т и 0,189 срещу 0,223 nmol/l, $p = 0,006$ за свободния Т). Пациентите с миокарден инфаркт със ST-елевация са имали значително по-ниски фракции на Т в сравнение с пациентите с АКС без ST-елевация. Съотношението на Т към естрадиол е значително по-ниско в групата с ACS в сравнение с контролите и е най-ниско при тези със STEMI. Също така всички фракции на тестостерона - свободен, бионаличен и свободен Т, са по-ниски при пациентите с ОКС в сравнение с контролите. Въз основа на тези наблюдения може да се направи заключението, че по-естрогенната среда е свързана със ST-елевация и корелира с тежестта на АКБ при пациенти от мъжки пол.

8. Сексуална дисфункция при хронично бъбречно заболяване

Въведение: Хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) представлява глобален здравен проблем, заемащ все по-важно място в живота на хората. Качеството на живот при пациентите с ХБЗ често е нарушено от множество хронични съпътстващи заболявания и кумулативната проява на различни симптоми. Депресията и сексуалната дисфункция също допринасят за това. ХБЗ често е придружено от предизвикателства за репродуктивното здраве както при жените, така и при мъжете. Прогресията му е свързана с нарастващо увреждане на хипоталамо-хипофизно-гонадна ос, което улеснява развитието на яйчникова, тестикуларна и сексуална дисфункция. Сексуалните проблеми при бъбречните заболявания са значително повече спрямо тези без ХБЗ. От публикуваните до момента резултати става ясно, че сексуалното желание намалява при почти половината от пациентите, провеждащи заместително лечение на бъбречната функция. **Цел:** Да се обобщят механизмите и симптомите на сексуалната дисфункция при пациенти с ХБЗ. **Материали и методи:** За изготвянето на настоящият труд са разгледани статии, публикувани в литературата до момента, като са използвани термини и ключови думи „депресия, сексуална дисфункция, ХБЗ“, самостоятелно или в комбинация. **Заключение:** Сексуалната дисфункция е често срещана при мъже и при жени, страдащи от ХБЗ. Честотата на сексуалните проблеми нараства с влошаване на бъбречната функция. Намаленото либидо, трудности при възбуда и достигане на оргазъм, еректилни и еякулационни нарушения при мъжете и вагинална сухота, аменорея при жените са често срещани проблеми. Патофизиологията на гонадната дисфункция е многофакторна, което предполага комплексен подход при нейното лечение.

Sexual dysfunction in chronic kidney disease

Introduction The quality of life in patients with CKD is often impaired by multiple chronic comorbidities and the cumulative manifestation of various symptoms. Depression and sexual dysfunction also contribute to this. CKD is often accompanied by reproductive health challenges in both women and men. Its progression is associated with increasing damage to the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, which facilitates the development of ovarian, testicular and sexual dysfunction. Sexual problems in kidney disease are significantly more compared to those without CKD. From the results published so far, it is clear that sexual desire decreases in almost half in patients on renal replacement therapy. **Purpose:** To summarize the mechanisms and symptoms of sexual dysfunction in patients with CKD. **Materials and Methods:** Articles published in the literature to date were reviewed for this paper, using the terms and keywords "depression, sexual dysfunction, CKD" alone or in combination. **Conclusion:** Sexual dysfunction is a common finding in men and women, suffering from CKD. The incidence of sexual problems increases with worsening renal function. Decreased libido, difficulty in arousal and reaching orgasm, erectile and ejaculatory dysfunction in men and vaginal dryness, amenorrhea in women are common problems. The pathophysiology of gonadal dysfunction is multifactorial, suggesting a complex approach to its treatment.

Г8. Публикации и доклади, публикувани в нереферирани списания с научно рецензиране или публикувани в редактирани колективни томове.

1. Хистоморфология на диабетната ретинопатия и други микроваскуларни диабет-асоциирани промени.

Захарният диабет тип 2 е социалнозначимо заболяване с множество усложнения. Водещи сред тях, значително понижаващи качеството на живот, както и неговата продължителност, са съдовите – микроваскуларни и макроваскуларни. Докато макроваскуларните са относително неспецифични – презентиращи със сигнификантна атеросклероза, то микроваскуларните са относително по-специфични. Тук представяме аутопсионен случай на пациент с 30-годишна давност на захарен диабет тип 2, с микроваскуларни и макроваскуларни промени с давност от 20 години. Поставен е акцент върху хистоморфологичната находка в ретината – диабетна ретинопатия с хиалинизация и аневризмална промяна на ретиналните съдове, както и наличие на микроваскуларна пролиферация в самата ретина. Макар че ретината е рядко изследвана в контекста на аутопсия, промените в нея при дългогодишен захарен диабет са достатъчно специфични, за да може на тяхна база да бъде поставена диагнозата при липса на лабораторни и клинични данни за заболяването.

Histomorphology of diabetic retinopathy and other microvascular diabetes-associated changes

Type 2 diabetes is a socially significant disease with many complications. Leading among them, significantly reducing the quality of life and its duration are vascular (microvascular and macrovascular) changes. While microvascular ones are relatively non-specific presenting with significant atherosclerosis, microvascular ones are relatively more specific. Here we present an autopsy case of a patient with 30 years of diabetes mellitus type 2, with microvascular and macrovascular changes with a duration of 20 years. Emphasis is placed on the histomorphological finding in the retina diabetic retinopathy with hyalinization and aneurysmal change of the retinal vessels, as well as the presence of microvascular proliferation in the retina itself. Although the retina has rarely been examined in the context of an autopsy, its changes in long-term diabetes are specific enough to be diagnosed in the absence of laboratory and clinical data on the disease.

2. Development of transition readiness assessment questionnaire for patients with rare endocrine diseases

Introduction: Transition readiness is important for adolescents with chronic diseases. Health deterioration in this age may have long-lasting negative effects. Concerning rare endocrine

disease, proper knowledge of the condition and treatment is required for optimal disease management.

Aim: The aim of the current study was to develop transition readiness assessment questionnaire suitable for use in pediatric patients and young adults with chronic endocrine diseases.

Methods: A 16 item long questionnaire was developed with similar questions in two variants – one for self-assessment and the other for health care professional (HCP) assessment. In the self-assessment scale, the options were no/I don't know/yes respectively valued as 0/1/2 points. Depending on the level of knowledge each item in the HCP variant was marked with 0 to 2 points. In total, 32 points yielded a 100% score.

Results: The pediatric patients scored on average 54% in the HCP assessment scale compared to 65% for the adults. In 2/10 adult patients' the self-assessment and HCP assessment matched. In the rest (8/10) there was a large discrepancy between self and HCP assessment, with higher result in the latter. The two patients with matching results scored 100% indicating that well educated patients are also more self-responsible. In all cases the transition readiness questionnaires led to discussion with the patient and/or the parent. A second simplified version of the questionnaires was developed that reflects the recommendations given by patients and HCPs. After applying corrections to the initial variant, the second version was evaluated as appropriate by the HCPs.

Conclusion: In the majority of patients HCP assessment scored superior compared to self-assessment tool. A second version of the questionnaire was developed for further testing and validation. Transition readiness assessment with tailored tools is useful in initiating discussions with the adult HCP. This facilitates further preparation for the transfer to adult-centered health care.

Разработване на въпросник за оценка на готовността за преход при пациенти с редки ендокринни заболявания

Въведение: Готовността за преход е важна за юношите с хронични заболявания. Влошаването на здравето в тази възраст може да има дълготрайни отрицателни последици. Що се отнася до редките ендокринни заболявания, за оптималното им управление са необходими подходящи познания за състоянието и лечението.

Цел: Целта на настоящото проучване е да се разработи въпросник за оценка на готовността за преход, подходящ за използване при педиатрични пациенти и млади възрастни с хронични ендокринни заболявания. **Методи:** Разработен е въпросник с 16 елемента, който съдържа сходни въпроси в два варианта - единият за самооценка, а другият - за оценка от страна на медицинските специалисти (HCP). В скалата за самооценка вариантите бяха съответно "не/не знам/да", оценени като 0/1/2 точки. В зависимост от нивото на познание всеки елемент във варианта HCP беше оценен с 0 до 2 точки. Общо 32 точки даваха 100 % резултат. **Резултати:** Педиатричните пациенти получиха средно 54% точки по скалата за оценка на HCP в сравнение с 65% при възрастните. При 2/10 възрастни пациенти самооценката и оценката на HCP съвпадат. При останалите (8/10) има голямо разминаване между самооценката и оценката на HCP, като резултатът е по-висок при последния. Двамата пациенти със съвпадащи резултати получиха 100 %, което показва, че добре образованите пациенти са и по-отговорни към себе си. Във всички случаи въпросниците за готовност за преход доведоха до обсъждане с пациента и/или родителя. Беше разработена втора опростена версия на въпросниците, която отразява препоръките, дадени от пациентите и ЗОЛ. След нанасяне на корекции в първоначалния вариант, втората версия беше оценена като подходяща от HCP.

Заклучение: При по-голямата част от пациентите оценката на НСР беше оценена по-добре в сравнение с инструмента за самооценка. Разработена е втора версия на въпросника за по-нататъшно тестване и валидиране. Оценката на готовността за преход с помощта на специално разработени инструменти е полезна за започване на дискусии с възрастните ЗОЛ. Това улеснява по-нататъшната подготовка за преминаване към здравни грижи, ориентирани към възрастните.

3. Endoscopic imaging of the human laryngeal complex in an experimental setting - methodology and clinical significance

AIM: The human laryngeal complex has been an endoscopic sight since the late 19 th century, however despite the technological advances little has changed in the standard observational methodology, with optical distortion of the image being a major setback in all endoscopic studies. The aim of this study is to evaluate different endoscopes and image correction algorithms in the endoscopic imaging of the laryngeal complex. **METHODS AND MATERIALS:** Conventional rigid 0 0 , 30 0 , 70 0 and 90 0 endoscopes and a flexible otorhinolaryngoscope with two-dimensional imaging capabilities, a digital camera and a direct laryngoscope were used together with an intubation mannequin to obtain endoscopic images of the laryngeal complex. Images of a custom-made lens distortion grid were taken to compare the different optical systems and used as a benchmark for image correction. Both sets of images were superimposed in order to digitally correct for angle and lens distortion and to show the true size and proportions of the human laryngeal complex, so far seen only during an intubation or autopsy. **RESULTS:** After comparing the fiber optic and rigid endoscope obtained images, the rigid endoscopes proved to have better imaging qualities and therefore a better potential for future in depth study of laryngeal anatomy. The rigid 70 0 endoscope, compared to other rigid systems, allowed for an atraumatic perpendicular to the glottis view of the laryngeal complex, best suited for the study, despite the higher image distortion. **CONCLUSION:** Based on the collected data the 70 0 rigid otorhinolaryngoscope together with a standard software correction is an affordable, atraumatic and reliable method for anatomical and proportionate measuring of the human laryngeal complex in a model study.

Ендоскопска визуализация на човешкия ларингеален комплекс в експериментална среда - методология и клинична значимост

ЦЕЛ: Човешкият ларингеален комплекс е обект на ендоскопско изследване още от края на XIX век, но въпреки технологичния напредък стандартната методика за наблюдение не се е променила, като оптичното изкривяване на образа е основна пречка при всички ендоскопски изследвания. Целта на това проучване е да се оценят различни ендоскопи и алгоритми за корекция на образа при ендоскопското изобразяване на ларингеалния комплекс. **МЕТОДИ И МАТЕРИАЛИ:** За получаване на ендоскопски изображения на ларингеалния комплекс бяха използвани конвенционални твърди 0 0 , 30 0 , 70 0 и 90 0 ендоскопи и гъвкав оториноларингоскоп с възможност за двуизмерно изобразяване, цифрова камера и директен ларингоскоп заедно с манекен за интубация. Бяха направени изображения на специално изработена мрежа за изкривяване на лещата, за да се сравнят различните оптични системи и да се използват като еталон за корекция на изображението. Двата комплекта изображения бяха наложени един върху друг, за да се коригира цифрово изкривяването на ъгъла и лещата и да се покаже истинският размер

и пропорции на човешкия ларингеален комплекс, който досега се виждаше само по време на интубация или аутопсия. РЕЗУЛТАТИ: След сравняване на получените с влакнестооптичен и твърд ендоскоп изображения се оказа, че твърдите ендоскопи имат по-добри изобразителни качества и следователно по-добър потенциал за бъдещо задълбочено изследване на анатомията на ларинкса. Ригидният ендоскоп 70 0, в сравнение с другите ригидни системи, позволяваше атравматичен перпендикулярен на глотиса изглед на ларингеалния комплекс, най-подходящ за изследването, въпреки по-голямото изкривяване на образа. Заключение: Въз основа на събраните данни ригидният оториноларингоскоп 70 0 заедно със стандартна софтуерна корекция е достъпен, атравматичен и надежден метод за анатомично и пропорционално измерване на човешкия ларингеален комплекс в моделно изследване.

4. Нива на стероидни хормони при мъже с остър коронарен синдром.

Въведение: Острият коронарен синдром (ОКС) представлява критично медицинско състояние, свързано със значителна заболеваемост и смъртност. Макар че обширните изследвания са съсредоточени върху конвенционалните рискови фактори, нововъзникващите данни сочат, че половите хормони може да играят ключова роля в развитието и прогресирането на ОКС. **Цел:** Да се изследва динамиката на някои стероидни хормони и техните промени при пациенти с ОКС и да се сравнят с тези при здрави контроли. **Методи:** Настоящото проучване е тип случай-контрола, включени са 72 пациенти от мъжки пол и 35 здрави контролни мъже. В острия период след настъпване на ОКС са изследвани тестостерон (Т), естрадиол, DHEA-S, кортизол, LH и изчислени свободен и бионаличен Т. **Резултати и обсъждане:** Резултатите от изследването са в съответствие с предишни, които показват, че ОКС е свързан с намалени нива на тестостерон спрямо контроли. В групата с ОКС не е установена корелация между общия Т и ИТМ (индекса на телесната маса), което вероятно се дължи на острия стрес, засягащ хипоталамо-хипофизо-гонадалната ос. Установява се различие в нивата на DHEA-S при пациентите и контролите, като основната му детерминанта е възрастта. ROC анализът разкрива, че ниските нива на DHEA-S са много чувствителни при прогнозиране на ОКС, докато високите нива на DHEA-S са показателни за липсата на ST-елевация. За разлика от тях, нивата на кортизол показват по-малка дискриминационна сила. **Заключение:** В заключение, това проучване подчертава влиянието на ОКС върху хормоналните профили, особено върху тестостерона и DHEA-S. Връзката между тези хормонални промени и сърдечносъдовото здраве остава сложна и са необходими допълнителни проспективни проучвания за изясняване на тези асоциации.

Steroid hormone levels in men with acute coronary syndrome.

Introduction: Acute coronary syndrome (ACS) is a critical medical condition associated with significant morbidity and mortality. Although extensive research has focused on conventional risk factors, emerging evidence suggests that sex hormones may play a key role in the development and progression of ACS. **Objective:** To investigate the dynamics of some steroid hormones and their changes in patients with ACS and to compare them with those in healthy controls. **Methods:** The present study was a case-control design, 72 male patients and 35 healthy controls were included. Testosterone (T), estradiol, DHEA-S, cortisol, LH and calculated free and bioavailable T were measured in the acute period after the onset of ACS. **Results and Discussion:** The results of this study are consistent with previous studies showing that ACS is associated with reduced testosterone levels relative to controls. There was no correlation between total T and BMI (body mass index) in the ACS group, which was probably due to acute stress affecting the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. There was a difference in DHEA-S levels between patients and controls, with age as its main determinant. ROC analysis revealed that low DHEA-S levels were very sensitive in predicting ACS, whereas high DHEA-S levels were indicative of lack of ST-elevation. In contrast, cortisol levels showed less discriminatory power. **Conclusion:** In conclusion, this study highlights the impact of ACS on hormone profiles, particularly on testosterone and DHEA-S. The relationship between these hormonal changes and cardiovascular health remains complex and further prospective studies are needed to clarify these associations.

5. Thyrotropin-receptor antibodies - diagnostic and prognostic significance in graves' disease - a clinical case

Introduction: Graves' disease (GD) is unique among autoimmune endocrinopathies because the underlying immune disorder results in thyroid stimulation rather than functional or structural inhibition of the gland. However, thyrotropin-receptor antibodies (TRAbs), a specific and sensitive immunological marker for GD, are heterogeneous both in terms of their molecular structure and their biological activity. Stimulating TRAbs (TSIs) activate the thyrotropin (TSH) receptor. Blocking TRAbs reduce the action of TSH but can also be weak agonists. Neutral TRAbs have no effect on TSH binding. They are probably involved in the generation of oxidative radicals and the induction of apoptosis. Some TRAbs also inhibit agonist-independent ("constitutive") signaling and are called "inverse agonists". In fact, the clinical picture of GD is determined by the balance between the opposing activities of these antibodies, but this balance could change in the course of the disease. **Clinical case:** A 67-year-old woman was admitted emergently to a cardiology unit due to acute heart failure based on high-frequency atrial fibrillation. The heart rate reached 167 beats per minute. During digitalization, normofrequency atrial fibrillation was achieved. Due to accompanying complaints of weight reduction, increased sweating and anxiety, thyroid function was also investigated, and thyrotoxicosis was established (TSH <0.004 mIU/ml, FT4 1 pmol/l, FT3 13.1 pmol/l). Based on the ultrasound of the thyroid gland (diffuse inhomogeneity with pseudonodulation and increased blood flow) and the examined immunological markers (thyroperoxidase antibodies (TPO Ab) <10 U/ml; TSI 5.7 IU/l), GD was diagnosed. Treatment with 1 mg propranolol and

1 mg thiamazole daily was initiated. Two months later, according to hormonal parameters (TSH 3.8 mIU/ml, FT4 8.1 pmol/l, FT3 4.1 pmol/l), the dose of thyrostatic was reduced to 1 mg daily. Restoration of sinus rhythm was also recorded. Control hormonal tests on the 4th month after diagnosis revealed severe hypothyroidism (TSH 101.25 mIU/ml, FT4 2.1 pmol/l, FT3 2.1 pmol/l) regardless of the reduced dose of thiamazole (1 mg daily). Analysis of immunological markers revealed high TRAbs titers (>40 IU/l) and reduced levels of stimulating immunoglobulins (TSI 2.11 IU/l). The therapeutic regimen was continued with 10 mg thiamazole in combination with 25 µg levothyroxine daily, but without β-blocker. **Conclusion:** Both TRAK and TSI are useful for the diagnosis of GD, but their comparison is more important for treatment monitoring. The marked predominance of TRAbs over TSIs in the presented clinical case may be related to the presence of blocking/neutral TRAbs. This conclusion is supported by the observed clinical course of the disease.

Тиротропин-рецепторни антитела - диагностично и прогностично значение при болестта на Грейвс - клиничен случай

Въведение: Болестта на Грейвс (БГ) е уникална сред автоимунните ендокринопатии, тъй като основното имунно нарушение води до стимулиране на щитовидната жлеза, а не до функционално или структурно потискане на жлезата. Въпреки това тиреотропин-рецепторните антитела (TRAbs), специфичен и чувствителен имунологичен маркер за GD, са хетерогенни както по отношение на молекулярната си структура, така и по отношение на биологичната си активност. Стимулиращите TRAbs (TSIs) активират рецептора за тиротропин (TSH). Блокиращите TRAbs намаляват действието на TSH, но могат да бъдат и слаби агонисти. Неутралните TRAbs нямат ефект върху свързването на TSH. Те вероятно участват в генерирането на окислителни радикали и индуцирането на апоптоза. Някои TRAbs също така инхибират агонист-независимата ("конститутивна") сигнализация и се наричат "обратни агонисти". Всъщност клиничната картина на ГД се определя от баланса между противоположните активности на тези антитела, но този баланс може да се промени в хода на заболяването.

Клиничен случай: 67-годишна жена е приета по спешност в кардиологично отделение поради остра сърдечна недостатъчност на базата на високочестотно предсърдно мъждене. Сърдечната честота е достигнала 167 удара в минута. По време на дигитализацията е постигнато нормофреквентно предсърдно мъждене. Поради придружаващите оплаквания от намаляване на теглото, повишено изпотяване и тревожност е изследвана и функцията на щитовидната жлеза и е установена тиреотоксикоза (TSH <0,004 mIU/ml, FT4 1 pmol/l, FT3 13,1 pmol/l). Въз основа на ултразвуковото изследване на щитовидната жлеза (дифузна нехомогенност с псевдонодулация и повишен кръвоток) и изследваните имунологични маркери (тиреопероксидазни антитела (TPO Ab) <10 U/ml; TSI 5,7 IU/l) е поставена диагнозата GD. Започнато е лечение с 1 mg пропранолол и 1 mg тиамазол дневно. Два месеца по-късно, според хормоналните параметри (TSH 3,8 mIU/ml, FT4 8,1 pmol/l, FT3 4,1 pmol/l), дозата на тиреостатика е намалена на 1 mg дневно. Регистрирано е и възстановяване на синусовия ритъм. Контролните хормонални изследвания на 4-ия месец след поставянето на диагнозата показват тежък хипотиреоидизъм (TSH 101,25 mIU/ml, FT4 2,1 pmol/l, FT3 2,1 pmol/l), независимо от намалената доза тиамазол (1 mg дневно). Анализът на имунологичните маркери разкрива високи титри на TRAbs (>40 IU/l) и намалени нива на стимулиращите имуноглобулини (TSI 2,11 IU/l). Терапевтичната схема беше

продължена с 10 mg тиамазол в комбинация с 25 µg левотироксин дневно, но без β-блокери. **Заключение:** Както ТРАК, така и TSI са полезни за диагностициране на ГД, но сравнението им е по-важно за проследяване на лечението. Изразеният превес на ТРАК над ТСОС в представения клиничен случай може да е свързан с наличието на блокиращи/неутрални ТРАК. Това заключение се подкрепя от наблюдаваното клинично протичане на заболяването.

6. Ниски нива на серумен тестостерон при пациенти с ОКС и асоциацията им със сърдечно-съдови рискови фактори

Въведение: Спада в нивата на тестостерона (Т) у мъжа е феномен зачестяващ с напредване на възрастта и обичайна находка по време на остри заболявания. Тъй като с напредване на възрастта се увеличава и честотата на сърдечно-съдовите заболявания асоциацията на половите стероиди със сърдечно-съдовия риск е от практически интерес.

Цел: Целта е изследване на честотата на хипотестостеронемията и асоциацията на общия свободния и бионаличния Т с някои сърдечно-съдови рискови фактори, както и с резултата от рисковия калкулатор GRACE при пациенти с остър коронарен синдром (ОКС).

Материали и методи: В острия период след настъпване на ОКС при пациентите бе изследван общ тестостерон, SHBG и изчислен свободен и бионаличен тестостерон. Данни за сърдечно-съдовия рисков профил бяха взети от медицинската документация.

Резултати: В хода изследването бяха включени 72-ма пациенти с ОКС на средна възраст 56.12г. и 35 здрави контроли на средна възраст 54.22г. Пациентите с ОКС имат значимо по-ниски нива на всички фракции на тестостерона спрямо контроли (за общ, свободен и бионаличен Т, $p < .05$). Поднормени стойности на общ Т се установяват в 52.78% от пациентите с ОКС (спрямо 29.4% при контроли, $p < .05$), а за свободен Т в 65.28% (спрямо 45.78% при контроли, $p < .05$). Установяват се негативни корелации между свободния Т и тропонина ($r_s = -.266$, $p = .024$) както и между свободния Т и GRACE, която се запазва и след коригиране спрямо възрастта. ($r = -.245$, $p = .043$). **Заключение:** С оглед на описаните резултати идентифицираме свободния Т като хормоналния маркер най-тясно свързани със сърдечно-съдовия риск, изразена чрез GRACE. Освен това се установява значима асоциация между големината на миокардната некроза (тропонина) и свободния и бионаличния тестостерон.

Low serum testosterone levels in patients with ACS and their association with cardiovascular risk factors

Introduction: The decline in testosterone (T) levels in men is a phenomenon increasing with age and a common finding during acute illness. As the incidence of cardiovascular disease increases with age, the association of sex steroids with cardiovascular risk is of practical interest. **Aim:** The aim of this study was to investigate the prevalence of hypotestosteronemia and the association of total free and bioavailable T with some cardiovascular risk factors and the GRACE risk calculator score in patients with acute coronary syndrome (ACS).

Materials and Methods: In the acute period after the onset of ACS, total testosterone, SHBG and calculated free and bioavailable testosterone were measured in the patients. Cardiovascular

risk profile data were taken from medical records. RESULTS: During the course of the study, 72 patients with ACS with a mean age of 56.12 years and 35 healthy controls with a mean age of 54.22 years were included. Patients with ACS had significantly lower levels of all testosterone fractions compared to controls (for total, free and bioavailable T, $p < .05$). Subnormal values of total T were found in 52.78% of patients with OCD (vs. 29.4% in controls, $p < .05$) and for free T in 65.28% (vs. 45.78% in controls, $p < .05$). Negative correlations were found between free T and troponin ($r = -.266$, $p = .024$) as well as between free T and GRACE, which persisted after adjustment for age ($r = -.245$, $p = .043$). CONCLUSION: In view of the results described, we identify free T as the hormonal marker most closely associated with cardiovascular risk as expressed by GRACE. Furthermore, we found a significant association between the magnitude of myocardial necrosis (troponin) and free and bioavailable testosterone.

7. Структурираният преход към грижи за възрастни и концепцията за готовност

Преходният период между юношеството и зрелостта е ключов за осигуряване на дълготрайни здравни резултати при пациенти с хронични заболявания. Основни принципи на успешния преход, включително ранна подготовка, координация между медицинските специалисти и пациентите, както и адекватна подготовка на пациента.

Идентифицирани са ключови предизвикателства като липса на проследяване, недостатъчни знания и умения на пациентите, както и организационни бариери в здравната система. Съществен фактор са особеностите на различните заболявания, като например захарният диабет или друга рядка ендокринна патология. Различни културни и социално-икономически фактори, които влияят върху процеса на преход. Друг съществен елемент от преходния процес и неговото структуриране е дефинирането и измерването на готовността за преход. Множеството инструменти за тази цел подчертават неговия комплексен характер и трудностите в измерването на тази сложна концепция. От особено значение са ранното му планиране, мултидисциплинарния подход и индивидуализираните интервенции за подобряване на резултатите от прехода.

Организирания преход към грижи за възрастни представлява предизвикателство за всяка здравна система. По тази причина детайлното му изучаване и организиране е от съществено значение за успеха. Ендокринните заболявания не правят изключение от това правило.

Structured transitions to adult health care and the concept of transition readiness

The transition period between adolescence and adulthood is key to ensuring long-term health outcomes for patients with chronic diseases. Key principles of successful transition, including early preparation, coordination between medical professionals and patients, and adequate patient preparation.

Key challenges such as lack of follow-up, insufficient patient knowledge and skills, and organizational barriers in the healthcare system are identified. A significant factor is the specificities of different diseases, such as diabetes mellitus or other rare endocrine pathology.

Various cultural and socio-economic factors that influence the transition process. Another essential element of the transition process and its structuring is the definition and measurement of transition readiness. The multitude of tools for this purpose highlight its complex nature and the difficulties in measuring this complex concept. Of particular importance are its early planning, multidisciplinary approach and individualized interventions to improve transition outcomes.

Organised transition to adult care is a challenge for any healthcare system. For this reason, its detailed study and organisation is essential for success. Endocrine diseases are no exception to this rule.

Г9 Публикувана глава от колективна монография.

1. Афективни разстройства

Афективни разстройства включват биполарно афективно разстройство (БАР) и рекурентно депресивно разстройство (РДР), като се характеризират с промени в настроението – от мания и хипомания до депресия. БАР се дели на тип I (с маниен или смесен епизод) и тип II (с хипомания и депресия, без изразена мания). Смесените епизоди са особено тежки и се свързват с висока честота на самоубийства и лош отговор на лечение с литий. Причините за БАР са както генетични (гени, свързани с циркадните ритми), така и средови (детски психотравми). Лечението включва литиеви соли, антиконвулсанти (валпроева киселина, ламотригин), атипични антипсихотици (кветиапин, оланзапин) и електроконвулсивна терапия. РДР се проявява с депресивни епизоди, често след тежки или повтарящи се психотравми. Жените боледуват по-често поради хормонални фактори. Етиопатогенезата включва дисфункция на моноаминергичните системи и намалени нива на невротрофични фактори. Симптомите са дистимия, анхедония, нарушения в съня, теглото, концентрацията, самооценката и наличие на суицидни мисли. Лечението на депресия включва антидепресанти – ТАД, ССА, СНА, НА, НДА, както и психотерапия. В тежки случаи се прилагат ЕКТ и транскраниална магнитна стимулация. Коморбидността с тревожни разстройства и злоупотреба с вещества усложнява терапията.

Affective Disorders

Affective disorders include bipolar affective disorder (BAD) and recurrent depressive disorder (RDD), and are characterized by mood swings ranging from mania and hypomania to depression. BAR is divided into type I (with manic or mixed episode) and type II (with hypomania and depression, without marked mania). Mixed episodes are particularly severe and are associated with a high incidence of suicide and poor response to lithium treatment. The causes of BPD are both genetic (genes associated with circadian rhythms) and environmental (childhood psychotrauma). Treatment includes lithium salts, anticonvulsants (valproic acid, lamotrigine), atypical antipsychotics (quetiapine, olanzapine), and

electroconvulsive therapy. MDD manifests with depressive episodes, often after severe or repeated psychotrauma. Women become ill more often due to hormonal factors. Etiopathogenesis includes dysfunction of monoaminergic systems and reduced levels of neurotrophic factors. Symptoms include dysthymia, anhedonia, disturbances in sleep, weight, concentration, self-esteem, and the presence of suicidal ideation. Treatment of depression includes antidepressants - TAD, CCA, SNA, NA, NDA, as well as psychotherapy. In severe cases, ECT and transcranial magnetic stimulation are applied. Comorbidity with anxiety disorders and substance abuse complicates therapy.