

Том 6, кн. 2

ISSN 1313-860X

Vol. VI, №2

БЪЛГАРСКО СПИСАНИЕ ЗА ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ

2014

BULGARIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH



Издание на
Националния център по
обществено здраве и анализи



Published by
the National Center of
Public Health and Analyses

БЪЛГАРСКО СПИСАНИЕ ЗА ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ
ОФИЦИАЛНО ИЗДАНИЕ НА НАЦИОНАЛНИЯ ЦЕНТЪР
ПО ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ И АНАЛИЗИ

ЦЕЛ И ОБХВАТ

“Българско списание за обществено здраве” е многопрофилно списание, което включва публикации в областта на здравната политика и практика, здравния мениджмънт и икономика, епидемиология на неинфекциозните и заразните болести, промоция на здравето и профилактика на болестите, здраве на населението (жените, децата), състав и безопасност на храните, хранене и обществено здраве, околна среда и здраве, трудова медицина, психично здраве, кризисни ситуации и обществено здраве. Списанието предоставя форум за дискусия по актуални проблеми на общественото здраве в България, Европа, САЩ и др. страни. В специални приложения се публикуват материали, посветени на актуални теми, проучвания, резюмета и доклади от международни и национални научни форуми и кръгли маси. Списанието има за цел да популяризира и насърчава изследвания, добри практики, политики, управление и образование в областта на общественото здраве. Излиза в 4 книжки годишно на български и английски език. Публикува се на интернет страницата на Националния център по обществено здраве и анализи (<http://ncpha.government.bg>)

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

Главен редактор: Доц. д-р Жени Стайкова, дм
Заместник главен редактор: Проф. д-р Пламен Димитров, дм

Отговорен секретар: Татяна Каранешева
Редактор на английски: Калина Сиракова
Стилова редакция и корекция: Татяна Каранешева
Гр. дизайн и предпечат: Боряна Мекушина
WEB администратор: Рени Петкова

РЕДАКЦИОНЕН СЪВЕТ

Проф. д-р Стефка Петрова, дм (НЦОЗА)
Доц. д-р Веска Камбурова, дм (НЦОЗА)
Доц. д-р Веселка Дулева, дм (НЦОЗА)
Доц. д-р Наташка Данова, дм (НЦОЗА)
Доц. д-р Живка Халкова, дм (НЦОЗА)
Доц. д-р Лиляна Чипилска, дм (НЦОЗА)
Доц. д-р Христо Хинков, дм (НЦОЗА)
Доц. Цвета Георгиева, дм (НЦОЗА)
Доц. Златка Братанова, дх (НЦОЗА)
Акад. Богдан Петрунов, дмн
Проф. д-р Тодор Кантарджиев, дмн (НЦЗПБ)
Проф. д-р Радостина Георгиева, дмн (НЦРРЗ)
Доц. д-р Лидия Георгиева, дм (МУ, София)
Доц. д-р Невяна Фесчиева, дм (МУ, Варна)
Доц. д-р Гена Грънчарова, дм (МУ, Плевен)

МЕЖДУНАРОДЕН КОНСУЛТАТИВЕН СЪВЕТ

Проф. Питър Бойл (Междунар. изследователски институт по превенция)
Д-р Франческо Бранка (СЗО, Женева)
Проф. д-р Зузана Браздова, дмн (Чехия)
Ханниа Кампос, дм (САЩ)
Проф. Кърт Дар д.пр., дмн (САЩ)
Проф. д-р Джоук Денекенс (Белгия)
Доц. д-р Херман Дитер (Германия)
Проф. Дюла Дура, дм (Унгария)
Проф. Игор Глазунов (Русия)
Проф. д-р Вилиус Грабаускас (Литва)
Проф. Андреас Хензел (Германия)
Проф. Йованка Караджинска-Бислимовска (Македония)
Проф. д-р Уилфрид Кармаус (САЩ)
Проф. д-р Вилле Летинен, дм (Финландия)
Агнета Ингве, дм (Швеция)

АДРЕС НА РЕДАКЦИЯТА:

Доц. д-р Жени Стайкова, дм - Главен редактор
Списание “Българско списание за обществено здраве”
Национален център по опазване на общественото здраве
Бул. “Акад. Иван Гешов” 15, София 1431, България
e-mail: t.karanesheva@ncpha.government.bg

ISSN 1313-860X

BULGARIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH
OFFICIAL JOURNAL OF THE NATIONAL CENTER OF
PUBLIC HEALTH PROTECTION AND ANALISES

AIMS AND SCOPE

The Bulgarian Journal of Public Health is a multidisciplinary journal in the field of health policy and practice, health management and economics, epidemiology of noncommunicable and communicable diseases, population/women's/children's health, health promotion and disease prevention, environmental and occupational health, food and nutrition, public health and disasters, mental health. The Journal provides a forum for discussion of current public health problems with a focus on Bulgaria, Europe, USA and other countries. It publishes supplements on topics of particular interest, including studies, abstracts and reports from international and national scientific events and roundtables. The aim of the Bulgarian Journal of Public Health is to promote studies, good practices, policy, management and education in relevance to public health. The Bulgarian Journal of Public Health is published quarterly in Bulgarian and English and will be available free on the Website of National Center of Public Health and Analyses, (<http://ncpha.government.bg>).

EDITORIAL BOARD AND STAFF

Editor-in-Chief: Assoc. Prof. Jeni Staykova, MD, PhD
Deputy Editor: Prof. Plamen Dimitrov, MD, PhD,

Secretary-in-Charge: Tatiana Karanesheva
English Editor: Kalina Sirakova
Bulgarian Editor: Tatiana Karanesheva
Graphic Design and Prepress: Boryana Mekushina
Web administrator: Reni Petkova

EDITORIAL COUNCIL

Prof. Stefka Petrova, MD, PhD (NCPHA)
Assoc.Prof. Veska Kamburova, MD, PhD (NCPHA)
Assoc.Prof. Veselka Duleva, MD, PhD (NCPHA)
Assoc.Prof. Natasha Danova, MD, PhD (NCPHA)
Assoc.Prof. Jivka Halkova, MD, PhD (NCPHA)
Assoc.Prof. Liliana Chipilska, MD, PhD (NCPHA)
Assoc. Prof. Hristo Hinkov, MD, PhD (NCPHA)
Assoc. Prof. Ts. Georgieva, PhD (NCPHA)
Assoc. Prof. Zlatka Bratanova, PhD (NCPHA)
Acad. Bogdan Petrunov, MD, DSc
Prof. Todor Kantardjiev, MD, DSc (NCIPD)
Prof. Radostina Georgieva, MD, DSc (NCRRP)
Assoc.Prof. Lidia Georgieva, MD, PhD (MU, Sofia)
Assoc.Prof. Neviana Feschieva, MD, PhD (MU, Varna)
Assoc.Prof. Gena Grancharova, MD, PhD (MU, Plevan)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Prof. Peter Boyle (IPRI)
Dr. Francesco Branca (WHO, Geneva)
Prof. Dr. Zuzana Brazdova, DSc. (Czech Republic)
Hannia Campos, PhD (USA)
Prof. Kurt Darr JD, DSc (USA)
Prof. Dr. Joke Denekens (Belgium)
PD Dr. Hermann H. Dieter (Germany)
Prof. Gyula Dura, Dr. Biol. Med. PhD (Hungary)
Prof. Igor Glazunov (Russia)
Prof. Dr. Vilius Grabauskas (Lithuania)
Prof. Andreas Hensel (Germany)
Prof. Jovanka Karadzinska-Bislimovska (FYR Macedonia)
Prof. Wilfried Karmaus, MD, MPH (USA)
Prof. Ville Lehtinen, MD, PhD (Finland)
Agneta Yngve, PhD (Sweden)

EDITORIAL OFFICE ADDRESS:

Assoc. Prof. Jeni Staykova, MD, PhD - Editor-in-Chief
Bulgarian Journal of Public Health
National Center of Public Health Protection
15 Acad.Ivan Geshov Blvd, 1431 Sofia, Bulgaria
e-mail: t.karanesheva@ncpha.government.bg

ISSN 1313-860X

СЪДЪРЖАНИЕ	CONTENTS
ОТ РЕДАКТОРА	EDITORIAL
<i>Ж. Стайкова</i>	<i>J. Staykova</i>
ЗДРАВНА ПОЛИТИКА И ПРАКТИКА	HEALTH POLICY AND PRACTICE
„ЗДРАВЕ 2020” – В ИМЕТО НА ЗДРАВЕТО И РАЗВИТИЕТО В ДНЕСНА ЕВРОПА	HEALTH 2020 – ACHIEVING HEALTH AND DEVELOPMENT IN TODAY’S EUROPE
<i>Ж. Якаб, А. Цурос</i>	<i>Zs. Jakab, A. Tsouros</i>
ОКОЛНА СРЕДА И ЗДРАВЕ	ENVIRONMENTAL HEALTH
БИОЛОГИЧЕН МОНИТОРИНГ И БИОМАРКЕРИ ЗА ЕКСПОЗИЦИЯ	HUMAN BIOMONITORING AND BIOMARKERS OF EXPOSURE
<i>Р. Георгиева</i>	<i>R. Georgieva</i>
ФТАЛАТНИ ЕСТЕРИ - РАЗПРОСТРАНЕНИЕ, ЕКСПОЗИЦИЯ И ТОКСИЧНИ ЕФЕКТИ	PHthalate ESTERS - SPREAD, EXPOSURE AND TOXICITY
<i>В. Христова-Багдасарян, Т. Вrabчева, Ж. Тишкова</i>	<i>V. Christova-Bagdassarian, T. Vrabcheva, J. Tishkova</i>
ЗДРАВЕН МЕНИДЖМЪНТ И ИКОНОМИКА	HEALTH MANAGEMENT AND ECONOMICS
МЕТОДОЛОГИЧЕСКИ ПОДХОДИ ЗА КОМПЛЕКСНА ОЦЕНКА НА СЕБЕСТОЙНОСТТА НА БОЛНИЧНОТО ЛЕЧЕНИЕ	METHODOLOGICAL APPROACHES TO A COMPLEX ESTIMATION OF HOSPITAL TREATMENT COSTS
<i>М. Вичев</i>	<i>M. Vichev</i>
ЗДРАВЕ НА НАСЕЛЕНИЕТО	POPULATION HEALTH
ПРЕЖИВЯЕМОСТ НА ОПЕРИРАНИТЕ ПАЦИЕНТИ С МЕТАХРОННИ И СИНХРОННИ ЧЕРНОДРОБНИ МЕТАСТАЗИ ОТ КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ	SURVIVAL OF OPERATED PATIENTS WITH METACHRONOUS AND SYNCHRONOUS LIVER METASTASES FROM COLORECTAL CANCERS
<i>И. Василевски, И. Такоров, В. Михайлов, Е. Одисеева, Н. Владов</i>	<i>I. Vasilevski, I. Takorov, V. Mihailov, E. Odiseeva, N. Vladov</i>
ПСИХИЧНО ЗДРАВЕ	MENTAL HEALTH
РАЗПРОСТРАНЕНИЕ НА СУИЦИДНОТО ПОВЕДЕНИЕ СРЕД ХОРАТА С ЧЕСТИ ПСИХИЧНИ РАЗСТРОЙСТВА В БЪЛГАРИЯ. РЕЗУЛТАТИ ОТ ЕПИДЕМИОЛОГИЧНО ПРОУЧВАНЕ ЕPIBUL (2003-2007)	PREVALENCE OF SUICIDAL BEHAVIOR AMONG PEOPLE WITH COMMON MENTAL DISORDERS IN BULGARIA. RESULTS FROM THE EPIDEMIOLOGICAL STUDY EPIBUL (2003-2007)
<i>Р. Динолова, З. Зарков, М. Околийски, Х. Хинков, В. Наков, П. Димитров</i>	<i>R. Dinolova, Z. Zarkov, M. Okoliyski, H. Hinkov, V. Nakov, P. Dimitrov,</i>
НОВИНИ	NEWS

Уважаеми колеги,

Когато в началото на 2009 г. бе издаден първият брой на „Българско списание за обществено здраве“, инициаторът за неговото списване и негов първи главен редактор проф. д-р Любомир Иванов, дмн, очерта ясно и точно каква е целта: „Списанието ще бъде ефективно средство за разпространение на иновационни идеи, политически принципи и подходи, концептуални модели, методи на изследване и анализи, генерирани в отпечатаните ръкописи, които да провокират и последващ същностен дебат“. И още: „Настоящото списание олицетворява реализацията на една дългогодишна мечта на научните сътрудници от НЦООЗ за престижно международно издание, което да отразява същността и контекста, в който общественото здраве се възприема, и да определя начините за подобряване на здравето на хората“.

Като главен редактор на настоящото издание на „Българско списание за обществено здраве“ и директор на НЦОЗА – приемник на най-доброто от НЦООЗ, мисля, че всички редколегии, които с ценната помощ на консултативните съвети го издаваха досега, всички автори, записали имената си на неговите страници, имат своя принос в развитието и постигането на тази заложена цел.

Вече шеста година тази цел остава неизменна. Убедена съм, че съдържанието на поредната книжка на „Българско списание за обществено здраве“ отговаря на вижданията и намеренията за споделяне на идеи, добри практики, опит, научно-приложни съобщения във все по-актуални области като здравна политика и практика, околна среда и здраве, здравен мениджмънт и икономика, здраве на населението, психично здраве.

Има една латинска сентенция, обединяваща в себе си всичко, което и днес ние, съвременните лекари в своите различни роли, се стремим да правим в сферата на общественото здраве – „*Est medicina triplex: servare, cavere, mederi*“ („Задачата на медицината е тройна: да пази, да предупреди, да лекува“). Нашите приоритетни задачи като научен център са да развиваме творческия процес в промоцията на здравето и профилактиката на болестите със своята научноизследователска, експертно-консултативна, информационно-аналитична, методическа и учебна дейност. Това изисква огромен ресурс, а списанието е мястото, на чиито страници този процес да продължи да бъде съществен и авторитетен елемент не само от националната, но и от европейската и глобалната мрежа за обществено здравеопазване.

Ние ще продължим да мотивираме българската медицинска общност да се съизмерва с добрите световни практики, за да можем да постигнем изграждането на здравна система, която да е адекватна на здравните потребности и иновационните тенденции в здравеопазването.

Да си пожелаем да сме упорити, хуманни и сърцати в отстояването на всички идеи и принципи, сложили началото на „Българско списание за обществено здраве“.

Доц. д-р Жени Стайкова, дм
Главен редактор на Българско списание за
обществено здраве



Dear Colleagues,

When the first issue of the “Bulgarian Journal of Public Health” was published in early 2009, its initiator and first editor-in-chief Prof. Lyubomir Ivanov, PhD, DSc, outlined clearly and precisely the concrete purpose: “BJPH will serve as an effective means for the dissemination of innovative ideas, political principles and approaches, conceptual models, research methods and analyses generated in the printed manuscripts, which should provoke subsequent substantive debate”. Moreover, “BJPH embodies the implementation of a long-lived dream of the NCPHP Research Associates for a prestigious international publication to reflect the essence and context of public health perceptions, and to define the ways of improving people’s health.”

As an editor-in-chief of the current issue of the “Bulgarian Journal of Public Health” and Director of NCPHA – the successor to the best of NCPHP, I think that all Editorial Boards, which with the valuable assistance of the advisory councils have published it so far as well as all the authors, who have written their names on its pages, have all contributed to the development and achievement of this goal.

For a sixth consecutive year, this goal remains unchanged. I believe that the contents of the present issue of the “Bulgarian Journal of Public Health” respond to the views and intentions of sharing ideas, best practices, experience, applied research reports in increasingly topical areas such as health policy and practice, environment and health, health management and economics, public health, mental health.

There is a Latin phrase, combining all that today we, modern practitioners, in our various roles, seek to do in the field of public health – “*Est medicina triplex: servare, cavere, mederi*” (“The task of medicine is threefold: to protect, to warn, to treat”). Our priority tasks as a research center are to develop the creative process in health promotion and disease prevention with our research, expert and consultative, information and analytical, methodical and teaching activities. This requires huge resources, but the magazine is the place on whose pages this process may continue to be substantial and authoritative element not only in the national, but also in the European and global network of public health.

We will continue to motivate Bulgarian medical community to be commensurate with global best practices so that we can build up a health system that is adequate to the health needs and innovative trends in healthcare.

May we wish ourselves to be persistent, humane and courageous in defending all the ideas and principles, which laid the beginning of the “Bulgarian Journal of Public Health”!

Assoc. Prof. Jeni Staykova, MD, PhD
Editor-in-Chief of the Bulgarian Journal of
Public Health

„ЗДРАВЕ 2020” – В ИМЕТО НА ЗДРАВЕТО И РАЗВИТИЕТО В ДНЕСНА ЕВРОПА

Жужанаякаб¹, Агис Цурос²

¹Регионален директор на СЗО за Европа

²Директор на дирекция „Политика и ръководство на
здравето и благополучието“, СЗО

ВЪВЕДЕНИЕ

Здравето и благосъстоянието са цел в живота на всички хора, като в последно време те се определят като жизнено важни човешки права, основни компоненти за справедливото човешко, икономическо и социално развитие, както и ресурс за ежедневието на всеки от нас. Във все по-голяма степен тези цели се разглеждат като основополагащи за човешкото развитие и сигурността. Здравето вече не се смята само за съвкупност от стоки и услуги за потребление, които подлежат на финансиране. То се определя като ценност, която трябва да бъде съхранена и усъвършенствана. То е също така положително понятие, което изтъква обществения и личен ресурс, както и физическите способности.

Животът на всички 900 милиона души население на 53-те държави от Региона на СЗО за Европа е поставен във фокуса и предизвикателството, пред което сме изправени – да използваме тези идеали, така че да постигнем по-добро здраве във всички страни от Региона. Като се имат предвид научните постижения и технологиите, с които разполагаме, можем и трябва да постигаме по-добри резултати.

В днешно времето повече от всякога здравето стои в центъра на вниманието – например заради глобализацията и бързото разпространение на заразни болести, като това са само два от факторите. Здравето е основна точка в дебатите за търговията, дипломатията и сигурността. Здравеопазването само по себе си е основен икономически сектор, много голям работодател и движеща сила за развитие на научните изследвания и технологиите. Връзката между здраве и човешки права е съвсем пряка, но често остава на заден план. За илюстрация, притесненията във връзка с движението на хора и миграцията преминават в предразсъдъци и стигма. Това са някои от причините здравето да има толкова огромно значение.

Хората се нуждаят политическата, социалната, икономическата и физическата среда да повлияят положително на тяхното здраве и на факторите, които го определят. Те очакват това да се случи. Подобно въздействие изгражда общностите и подобрява здравето. Широкият набор от здравни детерминанти означава, че здравето не може да бъде отговорност единствено на сектор здравеопазване, макар че той и здравните системи играят много важна роля. Необходими са модели за работа, основани на сътрудничество и почиващи на споделени приоритети с други сектори. Действията относно детерминантите на

HEALTH 2020 – ACHIEVING HEALTH AND DEVELOPMENT IN TODAY’S EUROPE

Zsuzsanna Jakab¹, Agis Tsouros²

¹WHO Regional Director for Europe

²WHO Director of the Division of Policy and
Governance for Health and Well-being

INTRODUCTION

Health and well-being are universal human goals that are currently considered to be vital human rights; major components of equitable human, economic and social development; and a resource for everyday life. These goals are increasingly seen as central to human development and security. Health is no longer seen as simply items of consumption to be financed but is considered an asset that needs to be nurtured and equitably improved and also as a positive concept, emphasizing social and personal resources as well as physical capacity.

The lives of all 900 million inhabitants of the 53 countries of the European Region are in focus, and our modern challenge is to make these ideals really influential in a way that improves health equitably across the countries of the WHO European Region. Given what is known, and the technologies available, we can and must do better.

Today health is on the agenda as never before: for example, because of the forces of globalization and the rapid transmissibility of communicable diseases, to mention two factors. Health is a major component of trade, diplomacy and security debates. The health sector is a major economic sector in its own right, a very significant employer and a driver of science, research and technology. The human rights dimensions of health loom large but are often ignored: for example, as concerns about mobility and migration spill over into prejudice and stigma. These are some of the reasons why health matters so much.

People need and expect to influence their health and the determinants of health within their political, social, economic and physical environment. Such influence builds communities and improves health. Then the wide breadth of determinants of health means that health cannot just be the responsibility of the health sector alone, although the sector and health systems can have a very significant role. Collaborative models of working are needed based on shared priorities with other sectors. Action on the determinants of health that represent outcomes for these sectors leads to wider benefits for society, including economic benefits.

здравето, които са резултат от дейността на други сектори, водят до по-широкообхватни ползи за обществото, включително икономически облаги.

Социалната значимост на заболяванията в днешно време е функция на сложни и взаимосвързани процеси. Примерите включват застаряване на населението, миграция, преобладаващо разпространение на незаразните болести и психичните проблеми, нерешени проблеми на заразните болести, финансови трудности, които се отразяват на здравните системи, слабо развитие на услугите, предоставяни от общественото здраве на редица места. Независимо от това, налице са категорични доказателства, че могат да бъдат намерени икономически ефективни начини за осъществяване на политиките, които влияят пряко върху здравето и благосъстоянието на населението чрез подходи, обединяващи лидерство, подкрепяща среда и популяризиране на усещането за контрол и овластяването. Това, което е необходимо, е нов тип управление в 21 век, поставящо здравето в центъра. То трябва да се основава на социалните детерминанти на здравето, равнопоставеността и устойчивостта. Това управление в интерес на здравето трябва да постига глобалните цели и целите на обществото чрез нови взаимосвързани форми на официално и неформално управление, както и чрез нови стратегически взаимоотношения, като се вслушва в гласа на хората и насърчава тяхното включване. Това е едновременно нашето предизвикателство и нашето поле за развитие.

„ЗДРАВЕ 2020“

В петдесет и трите държави от Европейския регион на СЗО се наблюдава богато разнообразие на култури, историческо наследство, степен на развитие, просперитет и ресурси. Въпреки своите различия, през месец септември 2012 г., на годишната сесия на Регионалния комитет на СЗО за Европа, всички страни се обединиха около новата Европейска рамка за политики „Здраве 2020“ и се ангажираха с осъществяването ѝ. Създаването на документа „Здраве 2020“ бе подпомогнато от активни консултации както в рамките на Регионалното бюро на СЗО за Европа, така и извън него, а също и от редица нови проучвания.

С цел да се изготвят препоръки за политики, основани на доказателствата, за намаляване на здравното неравенство в Европейския регион на СЗО, както и да се очертае рамката за бъдещите действия, бе възложено извършване на задълбочен преглед на социалните фактори, влияещи върху здравето, и на здравните различия.¹ Този преглед е резултат от двегодишен проект в две фази, председателстван от Майкъл Мармът. Пълният доклад бе публикуван през септември 2013 г. В рамките на този преглед е анализирано равнището на здравно неравенство в отделните страни и в Региона като цяло. Разгледани са и възможните политически решения за преодоляването му. Прегледът обобщи дейността на 13 работни групи, както и на констатациите и препоръките на глобалната Комисия за

The factors underpinning the present-day burden of disease are highly complex and interconnected. Examples include ageing; migration; the predominance of noncommunicable diseases and mental health problems; the remaining challenges from communicable diseases; the performance and financial challenges affecting health systems; and the poor state of development of public health services in many places. Nevertheless, strong evidence indicates that cost-effective policy pathways can be identified to directly enhance population health and well-being through approaches combining government leadership, supportive environments and promoting a sense of control and empowerment. What is needed is a new type of governance for health for the 21st century based on: the social determinants of health, equity and sustainability; achieving global and societal goals through new interconnected forms of formal and informal governance and new strategic relationships; and built around people's strong voice and involvement. This is both our challenge and our opportunity.

HEALTH 2020

The 53 countries of the European Region are richly diverse in terms of culture, history, development, wealth and resources. Despite this diversity, the countries came together at the annual session of the WHO Regional Committee for Europe in September 2012 to approve and commit themselves to implementing a new European health policy framework for Europe, Health 2020. Health 2020 was supported by an extensive consultation process both within and external to the WHO Regional Office for Europe and several new studies.

A major review of the social determinants of health and the health divide in the WHO European Region was commissioned with the aim of providing evidence-based policy recommendations to reduce inequality in health across the Region and a framework for future action.¹ The review has been a two-year project in two phases chaired by Michael Marmot. The full report was published in September 2013. The review analysed the level of health inequities between and within countries within the European Region and reviewed policy options to address these. The review drew on the work of 13 task groups and on the findings and recommendations of the global Commission on Social Determinants of Health: most importantly, that health inequities arise from the conditions in which people are born, grow, live, work and age and the inequities in power, money and resources that give rise to these conditions of daily life. Based on this evidence and analysis, the review provides specific and practical recommendations for policy interventions

¹ Екип на Мармът. Европейски преглед на социалните детерминанти на здравето и здравните различия. Копенхаген, Регионално бюро на СЗО за Европа, 2013 год.

¹ Marmot Review Team. European review of social determinants of health and the health divide. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2013.

социалните детерминанти на здравето. Най-значимите от тях постановяват, че здравното неравенство произтича от условията, в които хората се раждат, растат, живеят, работят и остаряват, както и от неравенството, обусловено от наличието на власт, пари и ресурси. Въз основа на такива доказателства и анализи, са направени конкретни и практически насочени препоръки за политически мерки, които имат потенциала да намалят здравното неравенство.

Илона Кикбуш извърши поредица от задълбочени прегледи на принципите и прилагането на усъвършенствано управление с полза на здравето, които имат пряк принос за разработването на „Здраве 2020“.² В основното изследване са разгледани нови подходи за управление, водени от променящия се характер на днешните предизвикателства. За целта е проучен набор от тематични доклади, които хвърлят допълнителна светлина върху анализирания въпрос. Това изследване се съсредоточава върху отварянето на управлението в посока на колаборативен модел, който използва приноса на широк кръг от институции – държавни (министерства, парламенти, агенции, органи, комисии и т.н.), обществени (бизнес сдружения, граждански и общностни групи, глобални медии, включително социални медии, фондации и т.н.) и наднационални (Европейски съюз, ООН и т.н.).

Така направените прегледи осигуриха информация за аспектите, свързани с управлението на Европейския преглед на социалните детерминанти на здравето и здравните различия.

През септември 2012 г. бе публикуван анализ на резолюциите на Регионалния комитет на СЗО за Европа, приети през последните 10 години, както и на резолюциите и декларациите на министерските конференции на Световната здравна асамблея.³ Прегледът на поетите ангажменти показва, че рамката „Здраве 2020“ може да бъде разгледана като опит за поставянето взетите решения в нов контекст чрез кохерентен визионерски подход, който преодолява разпокъсаността и съдейства за приложението. Има въпроси обаче, на които трябва да бъде обърнато повече внимание още сега, като здравето на възрастните хора, лечението на някои незаразни заболявания и икономическите измервания на здравето и болестта. В допълнение, изследването навежда на мисълта, че механизмите и принципите, залегнали в основата на сложни стратегии, трябва да бъдат дефинирани и разработени по-добре. Накрая, изследването излиза с препоръката, че новите резолюции на Регионалния комитет на СЗО за Европа е необходимо да включват кратко описание на постиженията при осъществяването на предходните ангажменти.

През 2012 г. бе публикуван преглед на натрупания опит от взаимодействието между различните сектори.⁴ В него е

across the life course and generations that have the potential and capability to reduce health inequalities.

Ilona Kickbusch led major reviews of the principles and implementation of improved governance for health to feed directly into the development of Health 2020.² The main study reviewed new approaches to governance that are driven by the changing nature of the challenges of the 21st century. It was informed by a set of background papers that provide additional in-depth analysis of the issues raised. The study highlights the ongoing diffusion of governance to a collaborative model in which governance is co-produced between a wide range of state (ministries, parliaments, agencies, authorities, commissions etc.), society (businesses, citizens, community groups, global media including networked social media, foundations etc.), and supranational (European Union, United Nations, etc.) actors.

These reviews also informed the governance aspects of the European review of social determinants of health and the health divide.

An analysis of resolutions adopted by the WHO Regional Committee for Europe in the previous 10 years and of World Health Assembly resolutions and declarations at ministerial conferences was issued in September 2012.³ This review of commitments indicates that Health 2020 may be seen as a reframing of many such commitments within a coherent and visionary approach, overcoming fragmentation and facilitating implementation. However, some issues need more attention now, such as the health of older people, the management of some noncommunicable diseases and the economic implications of health and disease. In addition, the study suggests that the mechanisms and principles underlying the implementation of complex strategies should be better defined and developed. Finally, the study proposes that new resolutions of the WHO Regional Committee for Europe include a brief overview of the progress made on implementing previous commitments.

A review of the experience gained with intersectoral work was published in 2012.⁴ This documented experience with health in all policies and assessed the evidence on and compared the effectiveness of various governance structures in producing action on social

² Кикбуш И, Глайхер Д. Управление в полза на здравето през 21 век. Копенхаген, Регионално бюро на СЗО за Европа, 2012 (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/171334/RC62BD01-Governance-for-Health-Web.pdf, accessed 16 September 2013).

³ Бертолини Р, Брасар К, Галанаки К. Преглед на ангажиментите на държавите членки на Региона на СЗО за Европа и на Регионалното бюро на СЗО за Европа за периода 1990 – 2010 год. Анализ в светлината на стратегията „Здраве 2020“. Копенхаген, Регионално бюро на СЗО за Европа, 2012 (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/171902/Review-of-the-commitments-of-WHO-European-Member-States-and-the-WHO-Regional-Office-for-Europe-between-1990-and-2010.pdf, accessed 16 September 2013).

² Kickbusch I, Gleicher D. Governance for health in the 21st century. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2012 (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/171334/RC62BD01-Governance-for-Health-Web.pdf, accessed 16 September 2013).

³ Bertolini R, Brassart C, Galanaki C. Review of the commitments of WHO European Member States and the WHO Regional Office for Europe between 1990 and 2010. Analysis in the light of the Health 2020 strategy. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2012 (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/171902/Review-of-the-commitments-of-WHO-European-Member-States-and-the-WHO-Regional-Office-for-Europe-between-1990-and-2010.pdf, accessed 16 September 2013).

⁴ McQueen DV, Wismar M, Lin V, Jones CM, Davies M, eds. Intersectoral governance for health in all policies: structures, actions and experiences. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2012 (Observatory Studies Series, No. 26).

документиран опитът от прилагането на подхода за включване на здравето във всички политики. Направен е и анализ на натрупаните факти и е съпоставена ефективността на действията на различните структури за управление по отношение на социалните детерминанти на здравето и в крайна сметка на ефекта върху здравното състояние на населението. Публикацията се спира подробно на заключенията от различни проучвания за това как могат успешно да се създадат, използват и укрепват във времето междуправителствени структури за управление. За нуждите на разработването на политики са представени също така леснодостъпни и съпоставими примери за съществуващите инструменти за управление.

Накрая е нужно да се спомене, че предстои да бъде публикуван анализ на икономическото измерение на профилактиката. В него ще бъдат представени категорични доказателства в подкрепа на увеличаване инвестициите в промоция на здравето и мерките за превенция на заболяванията от гледна точка на икономическата ефективност и крайните резултати за здравето.

Държавите от Европейския регион на СЗО дадоха своето одобрение за две форми на „Здраве 2020“. *Европейската рамка за политики в помощ на действията на институциите и обществото за здраве и благосъстояние*⁵ осигурява на политиците и ръководните органи, както и на практикуващите, основните ценности и принципи на действие, необходими за прилагане на подхода на „Здраве 2020“ в съответния контекст. По-подробният документ „Здраве 2020“ – *политическа рамка и стратегия*⁶ съдържа повече информация под формата на доказателства и е предназначен за специалистите, които разработват и осъществяват здравната политика на оперативни равнища. Той се възприема като постоянно развиващо се ръководство за създаване на политики и стратегии, което съдържа препратки към емпирични данни и практики. То не е рецепта със задължителен характер, а практическа насока, която да се ползва според обстоятелствата, потребностите и амбициите на всяка страна.

В основата на „Здраве 2020“ лежи различният здравен контекст в страните от Европейския регион на СЗО. Като цяло, здравето се подобрява, но здравното неравенство продължава да бъде тежко бреме. На фигура 1 са показани данни за очакваната продължителност на живота в европейските страни. Различията между отделните страни са огромни, предимно в посока изток-запад. Друга илюстрация на този факт е, че едно дете, родено в Организацията на независимите държави, е изправено пред три пъти по-голям риск от смърт до навършване на 5-годишна възраст, отколкото децата в държавите-членки на ЕС, а майчината смъртност е до 43 пъти по-висока в някои страни от Региона.

determinants of health and ultimately on population health outcomes. The publication captures the research showing how intersectoral governance structures can be successfully established, used and sustained. It also provides accessible and relevant examples for policy-makers of the governance tools and instruments available.

Finally, an examination of the economics of disease prevention is about to be published. This will explore the strong developing evidence supporting greater investment in health promotion and disease prevention measures, in terms of cost-effectiveness and outcomes.

The Member States of the WHO European Region approved Health 2020 in two forms. *The European policy framework for supporting government and society for health and well-being*⁵ provides politicians and key policy practitioners with the main values and principles, as key strategic policy advice for putting Health 2020 into practice. The longer *Health 2020 policy framework and strategy*⁶ provides much more detail in terms of evidence and practice related to health and well-being and is meant for those who practice policy development and implementation at operational levels. The Health 2020 policy framework and strategy is seen as a living guide to policies and strategies, providing links to changes in evidence and practice. It is not a prescription but a practical framework to be used and implemented in the context of each country's circumstances, needs and ambitions.

The background to Health 2020 is the divergent health experience across the WHO European Region. Health has been improving, but inequalities in health remain severe. Fig. 1 shows the quintiles in life expectancy in European countries. The countries differ profoundly, largely along an east-west gradient. Further illustrations are that a child born in the Commonwealth of Independent States is three times as likely to die before the age of five years as a child born in an EU country, and maternal mortality rates are up to 43 times higher in some countries in the Region than others.

⁴ Макуин ДВ, Висмар М, Лин В, Джоунс СМ, Дейвис М, eds. Междусекторно управление за здравето във всички политики: структури, действия и опит. Копенхаген, Регионално бюро на СЗО за Европа, 2012 (Observatory Studies Series, No. 26).

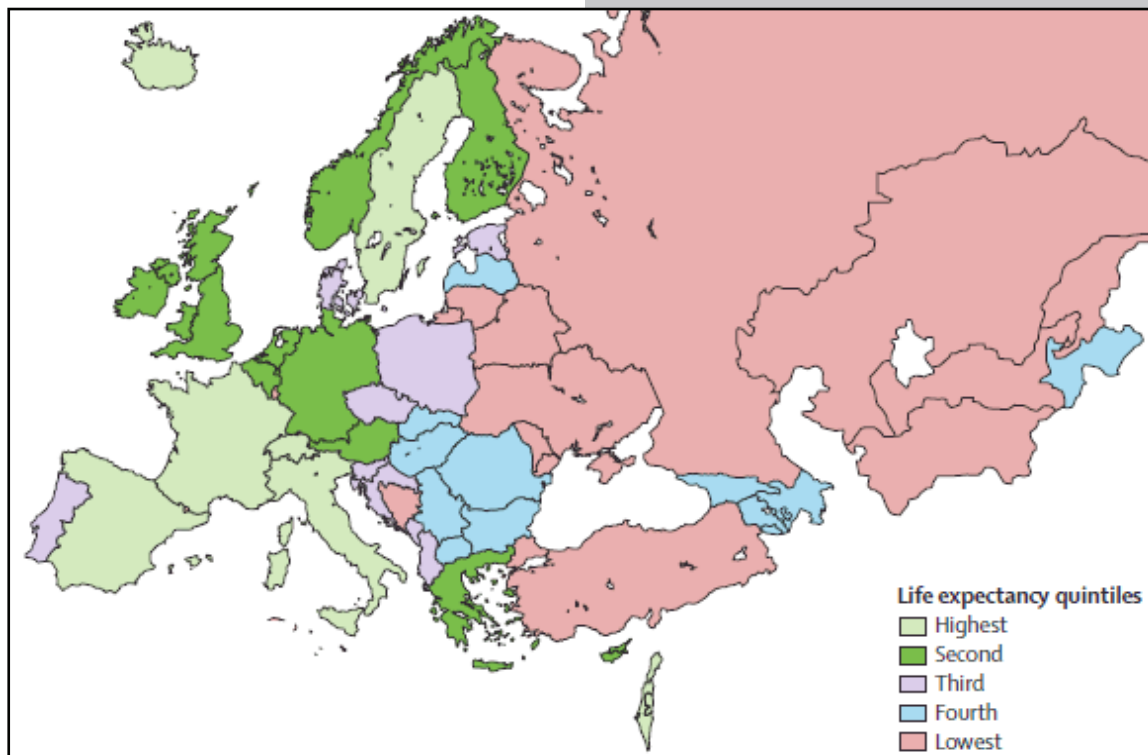
⁵ „Здраве 2020“: Европейска рамка за политики в помощ на действията на институциите и обществото за здраве и благосъстояние. Копенхаген, Регионално бюро на СЗО за Европа, 2012.

⁶ „Здраве 2020“: рамка за политики и стратегия за 21 век. Копенхаген, Регионално бюро на СЗО за Европа, 2013.

⁵ Health 2020: a European policy framework supporting action across government and society for health and well-being. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2012.

⁶ Health 2020: a European policy framework and strategy for the 21st century. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2013.

Фиг. 1. Очаквана продължителност на живота в квинтили, в страните от Региона на СЗО за Европа, 2010 г. (или най-актуални налични данни)



Източник: База данни на СЗО за Европа „Здраве за всички“.

Source: WHO European health for all database.

Безспорен факт е, че в тези страни качеството на здравното обслужване и достъпът са различни. Всички данни обаче сочат, че в огромна степен тези разлики се коренят в различните социално-икономически условия. Налице са различия и по отношение на поведението, влияещо на здравето, включително консумацията на тютюневи изделия и алкохол, хранителния режим и физическата активност, наличието на психични разстройства, които от своя страна са социално обусловени и отразяват стреса и неравностойното положение.

„Здраве 2020“ идва в отговор на тези предизвикателства. Целта на рамката е „съществено да се подобри здравето и благосъстоянието на населението, да се намали здравното неравенство, да се укрепи общественото здраве и да се осигурят здравни системи, които са всеобхватни, справедливи, устойчиви, с високо качество, и които поставят хората в центъра на вниманието“. Тя се позовава на ценностите, залегнали в Конституцията на СЗО: фундаменталното право на всяко човешко същество е достъпът до възможно най-високия възможен стандарт на здраве, независимо от етническа принадлежност, пол, възраст, социално положение и платежоспособност. Не по-малко важни са и принципите на справедливост, устойчивост, качество, прозрачност, подотчетност, право на участие при взимането на решение и зачитане на достойнството.

Накратко, рамката за политики акцентира върху:

- здравето и благосъстояние като барометри на развитието;
- цялостния подход към пълния спектър детерминанти на здравето;

Certainly the quality of, and access to, health services differs between these countries. However, all available evidence indicates that these differences substantially reside in different social and economic circumstances. The differences are also linked to health-related behaviour, including tobacco and alcohol use, diet and physical activity and mental disorders, which in turn are socially determined and reflect the stress and disadvantage in people's lives.

Health 2020 was the response to these challenges. Its goal is “to significantly improve the health and well-being of populations, reduce health inequalities, strengthen public health and ensure people-centred health systems that are universal, equitable, sustainable and of high quality”. It is based on the values enshrined in the WHO Constitution: the fundamental right of every human being to the highest attainable standard of health, regardless of ethnicity, sex, age, social status and ability to pay. Also important are the principles of fairness, sustainability, quality, transparency, accountability, the right to participate in decision-making, and dignity.

In summary, the policy framework emphasizes:

- focusing on health and well-being as barometers of development;
- taking a comprehensive approach to the whole spectrum of determinants of health;
- addressing the main public health priorities of the

- основните приоритети на общественото здраве в Региона и практическите решения, които имат ефект;
- новите и предизвикателни подходи към колаборативното лидерство за обединяване на различните партньори и мобилизиране на широка политическа и културно-обусловена подкрепа за развитие на здравето, с цел съвместно решаване на проблемите;
- набелязването и адаптирането към предпоставките за извършване на промяна;
- популяризирането на икономическите аргументи в полза на инвестирането в здраве, включително на доказателствата за ползите и успешните подходи на здравето във всички политики;
- по-успешното стимулиране на овластяването на гражданите и пациентите като ключ към подобряване на здравното състояние, както и към функционирането на здравните системи и удовлетвореността от тях;
- ефективните и ефикасни начини за използване на новите възможности за създаване на мрежи, партньорства, комуникации и технологични постижения;
- прилагането на общ механизъм в рамките на Региона на СЗО за Европа за изграждане, подпомагане и поддържане на единно и съгласувано послание сред заетите в областта на общественото здраве;
- установяването на празнотите в знанията и на новите приоритети на научните изследвания;
- осигуряването на постоянна платформа за комуникации, с цел обмен на практическия опит на разработващите политики и защитниците на общественото здраве в рамките на Региона.

„ЗДРАВЕ 2020” – ЦЕННОСТИ И ТЕМИ

Незаразните болести и психичните проблеми са с преобладаваща социална значимост. Те се коренят в социално-икономическите условия и в начина на живот, който също се обуславя от общественото положение. Тези заболявания са резултат от човешкото взаимодействие с пълния набор детерминанти на здравето през целия живот. Съществуват категорични доказателства, че равният достъп до възможности за развитие в ранно детство, доброто образование и работа, приличните условия на живот и доходи са фактори, които допринасят за добро здраве.

„Здраве 2020” прокламира анализите да достигнат до първопричините на проблемите. Съвременните икономически изследвания посочват не само икономическата тежест от заболяванията, но също и как могат да бъдат преодоляни трудностите, ако се отдаде по-голямо внимание на промоцията на здравето, профилактиката и общественото здраве по начин, който преодолява здравното неравенство в рамките на социалния градиент и подпомага най-уязвимите и маргинализирани групи. Независимо от това, днес в редица страни политиките в секторите, различни от здравеопазването, не поставят в своя фокус здравето или равнопоставеността.

Понастоящем в повечето страни относителният дял на бюджета за здравеопазване е значителен, но здравните разходи растат с по-ускорени темпове от националния доход. Редица разходи се определят от предлагането, като

Region as well as practical solutions that work;

- taking new and challenging approaches to collaborative leadership to bring many partners together and mobilize broad-based political and cultural support for health development, in order to arrive at joint solutions;
- identifying and responding to the preconditions for change;
- finding ways to make an economic case for investment in health, including evidence on the benefits of, and effective approaches to, health in all policies;
- identifying ways to better facilitate citizen and patient empowerment as key elements for improving health outcomes and the performance of and satisfaction with health systems;
- implementing effective and efficient ways to take advantage of new networking, partnership, communication and technological opportunities;
- implementing a common mechanism in the WHO European Region to build, support and maintain unity and coherence of messaging within the public health community;
- identifying gaps in knowledge and new research priorities; and
- providing an ongoing communication platform for sharing the practical experiences of policy-makers and public health advocates across the Region.

HEALTH 2020'S VALUES AND THEMES

Noncommunicable diseases and mental health problems are today's predominant disease burdens, rooted in people's social and economic circumstances and in lifestyles that are themselves socially determined. These diseases result from human interactions with the full range of determinants of health over the life course. Strong evidence emphasizes that fair and equitable access to the opportunities of early childhood development, good education and work and decent housing and income all support health.

Health 2020 makes the case for going upstream to address root causes. Present-day economic studies show not only the economic burden posed by today's diseases but also that these challenges can be met if much greater attention is given to health promotion, disease prevention and public health, in ways that address health inequalities across the social gradient and support the most vulnerable and excluded people. Nevertheless, in many countries today, policies in sectors other than health currently lack either a health or equity focus.

The present situation in most countries is that the share of government budgets spent on health systems is significant, and health care costs have grown faster

например наличието на нови методи за лечение и технологии. Влияние оказват и увеличаващите се очаквания на хората да получат защита от рисковете за здравето, както и висококачествено медицинско обслужване. Здравните системи, подобно на други сектори, се нуждаят от адаптация и реформи, като промените трябва да се насочат към първичната помощ, както и към промоцията на здравето и профилактиката. Все повече акцент трябва да се поставя върху интегрираните грижи и лечението, поставящо пациента в центъра на вниманието, като например взаимодействието между първичната и специализираната помощ или между здравеопазването и социалните грижи. Като илюстрация за необходимите промени може да се изтъкне, че мерките за промоция на здравето и за намаляване на рисковете несъмнено са довели до повече от 50% спад в смъртността от сърдечносъдови заболявания в света през последните години. В същото време разчетите на ОИСР сочат, че страните от Региона на СЗО за Европа харчат средно едва 3% от здравните бюджети за промоция на здравето и профилактика на заболяванията.

ОСНОВНИ СТРАТЕГИЧЕСКИ ЦЕЛИ, ЗАДАЧИ И СЪДЪРЖАНИЕ НА „ЗДРАВЕ 2020“

В „Здраве 2020“ са набелязани две взаимосвързани задачи:

- подобряване на здравето на всички и намаляване на здравното неравенство;
- усъвършенстване на лидерството и гражданското участие в управлението, насочено към здравето.

В допълнение към това, рамката за политики „Здраве 2020“ почива на четири приоритетни области, които са взаимосвързани, взаимозависими и взаимнообуславящи се:

- инвестиране в здравето чрез подход, обхващащ целия живот, и овластяване на хората;
- преодоляване на най-сериозните здравни проблеми в Европа, свързани с незаразните и заразните болести;
- укрепване на здравните системи, поставящи човека в центъра, на капацитета на общественото здраве, готовността, надзорът и отговорът при извънредни ситуации;
- изграждане на издръжливи общности и подкрепяща среда.

За да се постигне успех по отношение на всичките четири приоритета, са нужни действия, насочени към поредица от взаимосвързани проблеми. Новият тип управление в интерес на здравето трябва да се основава на социалните детерминанти на здравето, на равнопоставеност и устойчивост, на постигане на глобалните цели и целите на обществото чрез нови взаимосвързани форми на официално и неформално управление и нови стратегически отношения, като се гради върху силния глас и участието на гражданите.

По-добро въздействие върху здравето се постига, когато правителството обвърже политики, инвестиции и услуги, като в същото време се съсредоточи върху намаляване на неравенството. Налице е ясната отговорност да се разработят междусекторни национални стратегии, обединяващи планиране и надзор с предварително заложен цели

than national income. Many costs are driven by the supply side, such as new treatments and technologies, as well as peoples' increasing expectations for protection from health risks and for high-quality health care interventions. Health systems, like other sectors, need to adapt and change, with such change focusing on primary care and on health promotion and disease prevention, with even more attention given to delivering people-centred and integrated care, for example between primary and secondary care or between providing health care and social care. As an illustration of the needed changes, health promotion and risk reduction measures have clearly been responsible for more than 50% of the recent reduction in global mortality from coronary heart disease. However, the OECD estimates that the countries of the WHO European Region spend on average only 3% of their health budgets on health promotion and disease prevention.

MAIN STRATEGIC GOALS, OBJECTIVES AND CONTENT OF HEALTH 2020

Health 2020 has two linked objectives:

- improving health for all and reducing health inequalities; and
- improving leadership and participatory governance for health.

In addition to these two objectives, the Health 2020 policy framework is based on four priority areas for policy action, which are interlinked, interdependent and mutually supportive:

- investing in health through a life-course approach and empowering people;
- tackling the Region's major health challenges of noncommunicable and communicable diseases;
- strengthening people-centred health systems, public health capacity and emergency preparedness, surveillance and response; and
- creating resilient communities and supportive environments.

Addressing all four priorities requires action across a range of cross-cutting issues. The new type of governance for health that is needed will be based on the social determinants of health, equity and sustainability, based on achieving global and societal goals through new interconnected forms of formal and informal governance and new strategic relationships and built around people's strong voice and involvement.

Governments achieve higher health impact when they link policies, investment and services and focus on reducing inequalities. They have a clear responsibility to develop intersectoral national strategies that combine planning and oversight together with goals and targets

по отношение на основните предизвикателства като отчитане на потребностите през целия живот, укрепване на сектор здравеопазване и на общественото здраве, както и овластяване на хората. Такива междусекторни стратегии например използват финансови политики и регулации, съсредоточават се върху дейности на места като училища и офиси, популяризират вторичната профилактика, включително анализ на риска и скрининг.

Специално внимание е необходимо да се отдели на психичните разстройства. Те са основна причина за продължителен стрес и загуба на трудоспособност. Около 1/4 от населението на Европейския регион се сблъсква с някакъв вид психичен проблем през живота си. Проучванията дават възможност да се разбере по-добре пагубната връзка между психичните проблеми и социалната маргинализация, безработицата, липсата на дом, злоупотребата с алкохол и други вещества. Специфично предизвикателство представлява популяризирането на ранната диагностика на депресията и предотвратяването на самоубийствата чрез осъществяване на програми за интервенция в общността. Това добива все по-голяма значимост по време на неотдавнашната икономическа криза, когато ръстът на самоубийства се увеличи със 17% в Гърция и с 13% в Ирландия. Данните сочат, че подобно на други неблагоприятни ефекти на икономическата криза върху здравето, такива тенденции могат да бъдат успешно овладени чрез правилно насочени мерки за социална защита и активна намеса на трудовия пазар.

„Здраве 2020“ е в пълно съответствие с Генералната програма а СЗО за труд, както и с други международни действия и инструменти. Рамката проправя път за глобално активизиране на усилията за контрол на незаразните болести, например политическата декларация на ООН от 2011 г. за незаразните болести, Рамковата конвенция на СЗО за контрол на тютюневите изделия и Глобалната стратегия за хранене, физическа активност и здраве. Продължава необходимостта от активна борба със заразните болести, която изисква пълно прилагане на Международните здравни правила, подобряване на обмена на информация и съвместния надзор и контрола на заболяванията. Оказва се, че сложните и взаимосвързани фактори, определящи заболяванията в днешно време, които изискват решения в условия на несънети и непълни познания, не могат да бъдат преодоляни чрез рационално линейно мислене. Необходима е информация от системите и комплексен подход, защото ефектите от голям брой мащабни мерки трудно могат да се предвидят изцяло. По тази причина все по-голямо значение придобиват мерките в по-тесен обхват, но насърчаващи разширяването на познанията и адаптацията.

В „Здраве 2020“ се изтъква нуждата от поставяне на пациента във фокуса на здравните системи и възможността за осигуряване на висококачествени грижи и по-добри крайни резултати от лечението. Здравеопазването трябва да бъде устойчиво и да има финансова стабилност. Това налага пренаареждане на приоритетите, за да се акцентира върху профилактика, интегрирана помощ, затваряне на цикъла на лечение, постоянно подобряване на качеството и насърчаване на грижата за собственото здраве и осигуряване на услуги, максимално близо до дома, когато е безопасно и оправдано икономически. Универсалният достъп остава като ангажимент, както на СЗО в глобален

on key challenges such as the life course, strengthening health systems and public health and empowering people. Such intersectoral strategies, for example, use fiscal policies and regulation; focus on action in settings such as schools or workplaces; and promote secondary prevention, including risk assessment and screening.

Mental health problems deserve a specific mention. These are a major cause of long-term stress and disability. About one fourth of the people in the European Region experience some type of mental health problem during their lives. Research is leading to a better understanding of the damaging association between mental health problems and social marginalization, unemployment, homelessness and alcohol and other substance abuse disorders. A particular challenge is to promote the early diagnosis of depression and prevent suicide by initiating community-based intervention programmes. This has been of particular significance during the recent economic crisis during which, for example, suicides increased by 17% in Greece and 13% in Ireland. Evidence suggests that like other adverse health effects of the economic downturn, such increases can be significantly mitigated by well-targeted social protection and active labour market policies.

Health 2020 is fully consistent with WHO's General Programme of Work and other international developments and instruments. It supports the globally intensifying efforts to control noncommunicable diseases, such as the United Nations 2011 political declaration on noncommunicable diseases; the WHO Framework Convention on Tobacco Control; and the Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Strong efforts also continue to be needed to combat communicable diseases, requiring the full implementation of the International Health Regulations, improving information exchange and joint surveillance and disease control activities.

In tackling the complex and interrelated determinants of today's diseases, in which policy decisions need to be taken under conditions of uncertain and imperfect knowledge, approaches based on rational linear thinking are inadequate. Knowledge derived from systems and complexity thinking is required to deal with situations in which the wider system effects of many interventions cannot be fully predicted. To accommodate these uncertainties, smaller-scale interventions that encourage learning and adaptation are proving increasingly important.

Health 2020 focuses on strengthening patient-centred health systems and their capacity to deliver high-quality care and improved outcomes. Health systems need to be financially viable and sustainable, fit for purpose and evidence-informed. This requires reorientation to give priority to disease prevention, integrated service delivery, continuity of care, continual quality improvement and support for self-care by patients, with care relocated as close to home as is safe and cost-effective. Providing

машаб, така и на рамката за Региона на Европа „Здраве 2020“, наред с извеждането на първичната помощ на преден план. Това са двата стълба на здравните системи в 21 век. Всички тези развития в здравеопазването и в общественото здраве поставят изискване за по-гъвкава работна сила, притежаваща разнообразни умения и готовност за екипен подход.

За прилагането на рамката за политики „Здраве 2020“ ще допринесе Европейският план за действие за укрепване на системата за общественото здраве, приет от Регионалният комитет на СЗО за Европа през 2012 г. В него вниманието е насочено към подобряване на дейността и инфраструктурата на общественото здраве, включително на аспектите на здравната помощ, свързани с общественото здраве. Предложените 10 хоризонтални основни дейности от системата за общественото здраве трябва да се превърнат в обединяващ и водещ принцип на здравните власти в Европа при осъществяването на наблюдение, оценка и адаптиране на политики, стратегии и действия за реформи и усъвършенстване на общественото здраве. За постигане на по-добри резултати за здравето е нужно значително усъвършенстване на функциите и капацитета на общественото здраве, инвестиране в институционалната структура на системата, полагане на усилия за подобряване на здравната защита, промоцията на здравето и профилактиката.

Решаващо значение за защитата и промоцията на здравето и благосъстоянието има издръжливостта както на индивида, така и на общността. Издръжливите общности притежават и могат да развиват възможности за изпреварваща реакция спрямо новите или неблагоприятните ситуации. Също така те са в състояние да се подготвят за икономически, социални или екологични промени, както и да се справят добре с кризи и проблеми.

Опасната среда представлява значим фактор, въздействащ на здравето, като редица здравни състояния се свързват с влиянието на замърсения въздух и климатичните промени. Тези фактори си взаимодействат със социалните детерминанти на здравето. Ползите, които оказва на здравето икономиката с ниски въглеродни емисии, както и политиката за опазване на околната среда, се разглеждат в контекста на „Рио+20“ – Конференцията на ООН за устойчиво развитие.

ПРОЦЕСЪТ НА ПРИЛОЖЕНИЕ И СЛЕДВАЩИ ДЕЙСТВИЯ

В „Здраве 2020“ е отчетен фактът, че в действията си за подобряване на здравето страните тръгват от различен контекст и разполагат с различни възможности. Едновременно с това, амбицията е рамката да бъде кохерентна и практически насочена, независимо от различните отправни точки. Конкретните цели включват постигане на политическа ангажираност към здравето и поставянето му в центъра на политическия дневен ред, възприемане на подхода за здраве във всички политики, задълбочаване на диалога между политиките, влияещи върху здравето и неговите детерминанти, както и изграждане на отчетност за здравното състояние.

„Здраве 2020“ дава решения на всички тези предизви-

universal access remains a commitment both of WHO globally and of Health 2020, alongside the commitment to primary health care as the cornerstone of health systems in the 21st century. All these developments in health systems and public health require a more flexible, multi-skilled and team oriented workforce.

Health 2020 was supported by the development of a European Action Plan for Strengthening Public Health Capacities and Services, which was also approved by the WHO Regional Committee for Europe in 2012 as a key pillar of implementing Health 2020. The Action Plan focuses on improving public health services and infrastructure, including the public health aspects of health care services. The Action Plan proposes a set of 10 horizontal essential public health operations to become the unifying and guiding basis for European health authorities to monitor, evaluate and set up policies, strategies and actions for reforms and improving public health. Achieving better health outcomes requires substantially strengthening public health functions and capacity; investing in public health institutional arrangements; making efforts to strengthen health protection, health promotion and disease protection.

Building resilience is a key factor in protecting and promoting health and well-being at both the individual and community levels. Resilient communities have, or are able to develop, assets that allow them to respond proactively to new or adverse situations. They are also able to prepare for economic, social and environmental change and deal well with crisis and hardship.

Hazards in the environment are a major determinant of health, with many health conditions being linked to such factors as air pollution and the impact of climate change. Such factors interact with the social determinants of health. The benefits to health of a low-carbon economy and health co-benefits of environmental policies are being considered in the context of Rio+20, the United Nations Conference on Sustainable Development.

THE IMPLEMENTATION PROCESS AND WHAT IS NEXT FOR COUNTRIES

It is recognized that, in tackling health development, countries will engage with Health 2020 from different contexts and with different capabilities. At the same time, the policy framework is intended to be coherent and practical despite these different starting-points. Specific aims would include achieving strong political commitment to health and moving health up the policy agenda; adopting a health in all policies approach; strengthening the policy dialogue on health and its determinants; and building accountability for health outcomes.

Health 2020 provides evidence-informed solutions to all these challenges. To facilitate its work with countries

кателства въз основа на наличните доказателства. За да улесни взаимодействието си с държавите от Региона и в подкрепа на прилагането на „Здраве 2020“, Регионалното бюро на СЗО за Европа подготвя пакет от услуги и инструменти, които ще предложат систематична подкрепа за справяне с основните хоризонтални стратегически въпроси, залегнали в рамката за политики. (Фиг. 2 представя деветте компонента). Разработени са също и връзки между програмите, както и препратки към по-подробни аспекти на рамката за политики. За всеки от тези компоненти на пакета се предвижда да бъде съставен кратък списък с приоритетни услуги с най-висок процент нетни ползи, насоки и инструменти. Пакетът ще подлежи на редовна актуализация, която да отразява поуците, извлечени от напредъка на различните страни, и да популяризира добрите практики и натрупаните експертни познания.

Страните ще поставят началото на осъществяването на рамката за политики като създадат национална здравна политика със съответните стратегии и планове към нея. Какво може да очаква да постигне една държава по отношение на подобряване на равнопоставеността, след като извърши задълбочен анализ на потребностите? Какви политики и стратегии, засягащи множество сектори, ще бъдат приложени, например към незаразните болести? Пакетът от инструменти е предназначен да помогне именно в това. Във връзка с общественото здраве, ясни насоки могат да се получат и от Европейския план за действие за укрепване на капацитета и дейността на общественото здраве и свързаните с него инструменти за самооценка. Документът „Здраве 2020“ не е предназначен за академични изследвания и да събира прах в канцелариите, това е наръчник за практическо приложение.

Фиг. 2. Деветте компонента на пакета към рамката за политики „Здраве 2020“

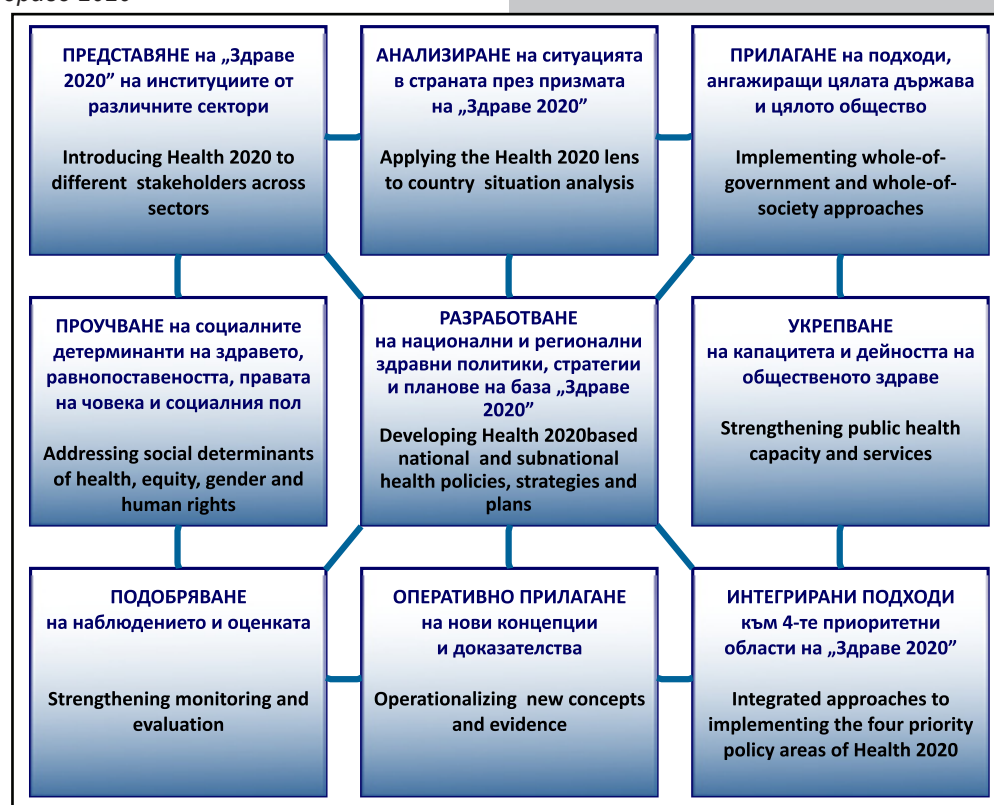


Fig. 2. The nine package components of Health 2020

Оценките на въздействието върху здравето и на икономическите параметри също представляват полезни инструменти за анализ на потенциалната полза от политиките. Те могат да се използват и като оценка на това как политиките се отразяват върху равнопоставеността, а за влиянието върху здравето може да се използват както количествени, така и качествени здравни данни.

Обещаващ е фактът, че немалко страни вече са започнали да разработват политики, произтичащи от „Здраве 2020“, както и стратегии и планове за прилагането им. Други доразвиват определени елементи от „Здраве 2020“ в съответствие със заложените ценности и принципи. Регионалното бюро на СЗО за Европа предприема систематичен подход за оказване на помощ на страните-членки за прилагане на рамката за периода 2014–2015 г. Под формата на отделна инициатива Регионалното бюро ще съдейства за създаването на нови форми на мрежи между държавите, институциите и хората, включително сътрудничество в интернет.

В хода на осъществяването на „Здраве 2020“ ще бъде необходимо активно участие от страна на множество организации и партньори, заинтересовани от здравното развитие и от дейността на общественото здраве в цяла Европа. Координираните действия с ЕС ще осигурят стабилна основа, значителни възможности и допълнителни ползи. По подобен начин трябва да бъдат привлечени редица други организации и мрежи – твърде многобройни, за да бъдат изброени по отделно. Макар че отношението към частния бизнес сектор е различно, ако той бъде привлечен в етичен план, това ще допринесе в значителна степен за постигане на целите на „Здраве 2020“.

Мрежата на СЗО за здравословни европейски градове е пример за обединение, което може да допринесе за осъществяването на „Здраве 2020“. Около 69% от населението на Европейския регион живее в градска среда, което дава по-добри възможности за благоденствие на хората и семействата. Градовете могат да се превърнат в двигатели на икономическото благосъстояние, където промоцията на здравето може да бъде осъществена чрез по-добър достъп до услуги, култура и развлечения. В същото време обаче, в градовете са съсредоточени бедните и болните. Някои аспекти на живота в града, особено сегрегацията и бедността, допринасят за подобни противоречия и ги задълбочават чрез диспропорционално излагане на нездравословни и социално неприемливи модели на поведение, като реакция на икономическите и социални лишения.

Градовете и техните управници може да въздействат върху здравето и благосъстоянието на населението посредством политики и мерки, включително относно социалното изключване, здравословния и активен начин на живот, безопасността и околната среда, условията на труд, готовността за справяне с последиците от климатичните промени, излагането на вредни вещества и промишлен прах, здравословно териториално планиране и проектиране, гражданско участие в управлението. Мрежата на СЗО за здравословни европейски градове осигурява редица примери за добра практика от Европейския регион и ще служи като стратегически проводник при прилагането на „Здраве 2020“ на местна почва.

Health impact assessment and economic evaluation are also valuable tools in assessing the potential impact of policies and can also be used to assess how policies affect equity, and both qualitative and quantitative health data can be used to assess how policies affect health.

Most promisingly, a number of countries are already developing overarching Health 2020 policies and supporting strategies and plans aligned with the health policy framework. Others are taking forward specific elements of Health 2020 in accordance with Health 2020 values and principles. The WHO Regional Office for Europe is now taking a systematic approach to supporting countries in their Health 2020 implementation work during 2014–2015. As another initiative, the Regional Office will also support the development of new forms of networking among countries, institutions and people, including web-based collaboration.

The implementation of Health 2020 will require the active input of many organizations and entities interested in health development and public health across Europe. Working with the EU will provide a strong foundation, significant opportunities and additional benefits. Many other organizations and networks too numerous to mention individually must similarly be engaged. Although attitudes towards the private business sector vary, their ethical engagement can be a powerful contributor to achieving Health 2020.

The WHO European Healthy Cities Network is an example of an important network that can do much to facilitate the implementation of Health 2020. About 69% of the people in the European Region live in urban settings, and urban areas can provide great opportunities for individuals and families to prosper. Cities can be engines of economic prosperity and can promote health through enhanced access to services, culture and recreation. Nevertheless, cities can also concentrate poverty and ill health. Some circumstances of urban life, especially segregation and poverty, contribute to and reinforce such discrepancies, by imposing disproportionate exposure to health-adverse and socially undesirable patterns of response to economic and social deprivation.

Cities and their governments can influence people's health and well-being through various policies and interventions, including those addressing social exclusion and support; healthy and active living; safety and environmental issues; working conditions; preparedness to deal with the consequences of climate change; exposure to hazards and nuisances; healthy urban planning and design; and participatory and inclusive processes for citizens. The WHO European Healthy Cities Network provides many examples of good practice across the WHO European Region and will act as a strategic vehicle for implementing Health 2020 at the local level.

The WHO Regional Office for Europe will establish and maintain effective collaboration with all such partners and networks across the Region: engaging widely;

Регионалното бюро на СЗО за Европа ще изгради и поддържа ефективно сътрудничество с всички такива партньори и мрежи в целия Регион, като осигурява широка платформа за ангажираност, допринася за подобряване на кохерентността на политиките, способства за обмяна на здравна информация, като обединява усилията за наблюдение, съдейства за разработване на споделени политики, извършва мисии за оценка, провежда семинари и индивидуални консултации, както и технически диалог и разглеждане на казуси.

ОТЧЕТНОСТ И ПЛАНИРАНИ ЦЕЛИ

Ангажираността на политиките към процеса на приложение е от решаващо значение в глобален, регионален, национален и локален план. Държавите предлагат да бъдат заложили регионални цели, които да изразят това, както и да се отчита напредъкът и да се насърчава отчетността. Предложените формулировки за планираните цели, подготвени за обсъждане от Регионалния комитет на СЗО за Европа през 2013, са както следва.⁷

1. Намаляване на преждевременната смъртност в Европейския регион до 2020 г.
2. Увеличаване на продължителността на живота в Европейския регион.
3. Намаляване на неравенството в Европейския регион до 2020 г. (социални детерминанти на здравето като планирана цел).
4. Подобряване благосъстоянието на населението в Европейския регион.
5. Осигуряване на универсално покритие и "право на здраве".
6. Определяне на национални цели от страна на държавите-членки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В днешно време усилията за подобряване на здравето трябва да отчитат сложния комплекс от фактори, които формират и въздействат върху здравето, както и многосекторния и многопластов характер на реакциите спрямо прилаганите политики и мерки. Необходимо е бъдат разработени политики, ангажиращи цялата държава и цялото общество, които да отразяват сложното естество на здравните детерминанти в съвременните информационни общества с разнообразие от хоризонтални мрежи.

В днешно време разполагаме с достатъчно знания, за да осигурим по-добро здраве и по-малко здравно неравенство. В света, както си го представя СЗО, има по-малки различия в резултатите от лечението, налице е универ-

helping to increase policy coherence; sharing health data sets; joining forces for surveillance; and contributing to shared policy platforms, assessment missions, workshops and individualized consultancy, as well as technical dialogues and case studies.

ACCOUNTABILITY AND TARGETS

Political commitment to this process of implementation is essential globally, regionally, nationally and subnationally. Countries propose setting regional targets to express this, to estimate progress and to promote accountability. Suggested headline targets prepared for consideration by the WHO Regional Committee for Europe in 2013 include the following.⁷

1. Reduce premature mortality in Europe by 2020.
2. Increase life expectancy in Europe.
3. Reduce inequities in Europe (social determinants of health target).
4. Enhance the well-being of the European population.
5. Universal coverage and the "right to health".
6. National targets or goals set by Member States.

CONCLUSION

Health improvement in today's world must reflect the wide and complex range of determinants and influences on health, and the multisectoral and multifaceted nature of policy responses and interventions. Health 2020 reflects this reality, seeking a step-change in priority and investment to be given to social determinants of health and to health promotion and disease prevention. Whole-of-government and whole-of-society policies need to be developed to reflect the complexity of determinants of health in today's diverse and horizontally networked, information-based societies.

Knowledge is sufficient to improve health and reduce inequities. The world envisaged by WHO is one in which gaps in health outcomes are narrowed; universal access to health care is achieved; countries have resilient health systems, based on primary health care, that can meet the expectations and needs of their people; internationally agreed health goals are reached; noncommunicable diseases are controlled; and countries cope with disease

⁷ Планирани цели, показатели и рамка за наблюдение „Здраве 2020“. Копенхаген, Регионално бюро на СЗО за Европа, 2013 (EUR/RC63/8).

Планирани цели „Здраве 2020“. Копенхаген, Регионално бюро на СЗО за Европа, 2013 (EUR/RC63/Conf.Doc./7).

⁷ Health 2020 targets, indicators and monitoring framework. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2013 (EUR/RC63/8).

Health 2020 targets. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2013 (EUR/RC63/Conf.Doc./7).

сален достъп до медицинско обслужване, здравните системи са издръжливи, първичната помощ е фундаментът, който отговаря на очакванията и потребностите на населението, договорените на международно равнище цели са постигнати, незаразните болести са под контрол и държавите са в състояние да се справят с епидемичните взривове и природните бедствия.

„Здраве 2020” може да помогне всички тези цели да станат реалност. То представлява мощен стимул за колективни действия в рамките на целия Регион на СЗО за Европа, чиято цел е да се използват всички нови възможности за подобряване на здравето и благосъстоянието на настоящите и бъдещите поколения. Както заявява Генералният директор на СЗО в предисловието към „Здраве 2020”: „Световната здравна организация е създадена да съдейства на държавите, които членуват в нея, да реализират своя пълен потенциал по отношение на здравето по справедлив и равнопоставен начин в интерес на всички граждани. Моето виждане за бъдещето на организацията е да оказва въздействие върху развитието чрез съвместните усилия на държавите-членки, координирани от нашите офиси по места, регионалните бюра и централното управление. По тези причини с огромно удоволствие обявявам началото на новата Европейска рамка за здравна политика – „Здраве 2020”.”

Адрес за кореспонденция:

Жужана Якаб
Световна здравна организация
Регионален директор на СЗО за Европа

outbreaks and natural disasters.

Health 2020 can help achieve all these objectives. It is a powerful vehicle for collective action across the whole of the WHO European Region to seize new opportunities to enhance the health and well-being of present and future generations. As WHO Director-General said in the foreword to the Health 2020 publication: “The World Health Organization exists to help its Member States fully realize their health potential, equitably on behalf of all of their citizens... My vision is of an organization creating impact, working with Member States through a coordinated effort of our country offices, regional offices and headquarters. It is for these reasons that I greatly welcome the new European health policy framework, Health 2020.”

Address for correspondence:

Zsuzsanna Jakab
Director of the WHO
Regional Office for Europe

БИОЛОГИЧЕН МОНИТОРИНГ И БИОМАРКЕРИ ЗА ЕКСПОЗИЦИЯ

Росица Георгиева

Национален център по общественото здраве и анализи

РЕЗЮМЕ

Оценката на експозицията на химични вещества е съществен елемент от количествената оценка на риска. Традиционно, тя се провежда чрез измерване на концентрациите им във въздуха на работната среда или в обекти на околната среда. Проучванията за поведението на химичните вещества в човешкия организъм дават друга възможност за контрол, известна под името "биологичен контрол/мониторинг" на експозицията. Той отчита всички пътища на постъпване и всички източници, което го прави надежден инструмент за оценка на риска и управление на риска както за ученията, така и за политиките. Установяването на връзката между външната експозиция на токсичните вещества и биологичните промени, водещи до неблагоприятни здравни ефекти, е основата за разработване на подходящи тестове за биологичен контрол – биомаркери. Чрез биомаркерите се извършва количествена оценка на експозицията на ксенобиотиците и на потенциала им за въздействие върху живите организми, вкл. човека. Идеалният биомаркер за експозиция трябва да определя количеството на химичния агент, свързано с критичното място на въздействие (критична доза или биологично ефективна доза). СЗО препоръчва принципите и методите за определяне на биомаркери на експозиция от работната среда. В Плана за действие „Околна среда и здраве 2004-2010 г.“ Европейската комисия иницира разработване на хармонизиран подход към провеждане на биомониторинг в Европа. Резултатите от биологичния мониторинг може да се използват за приоритизиране на действия и мерки за изготвяне на политика, насочена към намаляване на експозицията на потенциално опасни стресови фактори в околната среда и за по-задълбочени оценки за въздействието върху здравето на прилаганите политики.

Ключови думи: биологичен мониторинг, биомаркери за експозиция, химични вещества, биологични среди

Промишлените и селскостопанските дейности са тясно свързани с използването на широк спектър от химически вещества. Исторически, химическите отпадъци генерирани чрез промишлени процеси, безконтролно са изхвърляни в околната среда: газове, разпръснати в атмосферата; течности, изхвърлени във водите и "ефективно" транспортирани далеч от мястото на заустване. Потенциалните неблагоприятни последици за околната среда се разглеждат

HUMAN BIOMONITORING AND BIOMARKERS OF EXPOSURE

Rossitsa Georgieva

National Center of Public Health and Analyses

ABSTRACT

Assessment of the exposure to chemical substances is an essential element of the quantitative risk assessment. Traditionally, it is performed by measuring their concentrations in the air at the workplace, or in the environmental media. Studies of the behavior of chemicals in the human body provide for another possibility known as "biological monitoring" of the exposure. It takes into account all routes and sources of exposure, making it a reliable tool for risk assessment and risk management for both scientists and policy makers. Establishing a relationship between external exposure to toxic substances and the biological changes that lead to adverse health effects is the basis for the development of appropriate tests for biological control - biomarkers. A quantitative exposure assessment of xenobiotics and their potential impact on living organisms, including humans is performed via the biomarkers. The ideal biomarker of exposure determines the quantity of the chemical associated with the critical sites of impact (critical dose or biologically effective dose). The WHO recommends the principles and methods for determining biomarkers of occupational exposure. In the EU Environment and Health Action Plan 2004-2010, the European Commission has initiated the development of a harmonized approach to conducting biomonitoring in Europe. Biological monitoring can be used to prioritize actions and measures for policy making aimed at reducing exposure to potentially hazardous environmental stressors and to promote more comprehensive health impact assessments of policy options.

Key words: biological monitoring, biomarkers of exposure, chemicals, biological media

Industrial and agricultural activities are closely related to the use of a wide range of chemicals. Historically, chemical wastes generated by industrial processes are uncontrollably released into the environment: gases dispersed into the atmosphere; fluids discharged into the waters and "effective" transported away from the place of discharge. Potential adverse environmental effects

като незначителни в сравнение с ползите за развитието на икономиката (1). През 1962 г. Рейчъл Карсън публикува книгата „Смълчана пролет“, в която картинно описва случаи на масово измиране на риби и птици в резултат на безконтролното използване на инсектициди: „Във все по-големи области на САЩ пролетта сега настъпва, без завръщането на птиците да възвестява това. Ранните сутрини, които някога бяха изпълнени с чуруликане, сега са странно смълчани. Птичите песни замлъкнаха, заличени бяха багрите и красотата, които птиците внасяха в нашия свят, и това стана бързо, незабележимо и коварно“ (1,2).

Присъствието на ксенобиотици в работната и околната среда е свързано с определена степен на здравен риск. Методологията за оценка на риска бележи разцвет през седемдесетте години на миналия век. Националният съвет за научни изследвания на САЩ през 1983 г. подробно описва етапите на идентифициране на опасностите, оценка на доза-отговор зависимостта, определяне на експозицията и характеризиране на риска в т.н. „Червена книга“ - Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process (3).

Оценката на риска е един от трите компонента на **анализа на риска**, наред с управление и комуникация на риска:

Оценката на риска е систематичен научен подход, който се състои от четири обширни, но взаимосвързани компоненти: идентифициране на опасността; характеризиране на опасността (включително оценка на доза-отговор); оценка на експозицията и характеризиране на риска (1,3,4,5,6).

Оценката на експозицията е съществен елемент на количествената оценка на риска. Тя има за цел да идентифицира всички потенциални пътища на експозиция на агента върху определени групи работници или рискови групи от населението, като включва описание на степента, продължителността и честотата на излагане. В търсене на възможности за по-прецизна оценка на експозицията изследователската практика се обогатява с методи като биологичен мониторинг, математическо моделиране и компютърни програми, които могат да се прилагат за оценка на дозата, постъпила в организма на човека при експозиция на химикали (1,3,5).

БИОЛОГИЧЕН МОНИТОРИНГ

Биологичният мониторинг има важно значение за установяване на връзката между външната експозиция на токсичните вещества и биологичните промени в организма, водещи до неблагоприятни здравни ефекти. Той отчита всички пътища на постъпване и всички източници, което го прави надежден инструмент за оценка на риска и управление на риска както за учените, така и за политиците (7). През 1992 г. СЗО разработва глобален проект „Методи и качествено осигуряване на биологичния мониторинг на химическата експозиция“. Целта на проекта е да препоръча принципите и методите за определяне на биомаркери на експозиция от работната среда (8). С включването му в Плана за действие „Околна среда и здраве 2004–2010 г.“ на Европейската комисия биомониторингът получава все по-голямо внимание от страна на научната общност

are considered negligible compared to the benefits to the economy (1). In 1962, Rachel Carson published the book “Silent Spring”, which describes pictorial cases of mass extinction of fish and birds as a result of uncontrolled use of insecticides: “In increasingly large areas of the U.S. spring now comes without the return of the birds to proclaim it. Early mornings were once filled with tweets are now strangely silent. Birdsong silenced, erased were the colors and beauty that birds brought into our world, and it happened quickly, seamlessly and insidiously” (1,2).

The presence of xenobiotics at work and ambient environment is associated with some degree of health risk. Methodology for risk assessment mushroomed in the seventies of the last century. National Research Council of the United States in 1983 describes in detail the stages of hazard identification, assessment of dose - response curve, exposure estimation and risk characterization in the so-called “Red Book” - Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process (3).

Risk assessment is one of the three components of **risk analysis**, along with management and risk communication:

Risk assessment is a systematic scientific approach, which consists of four broad but interrelated components: hazard identification; hazard characterization (including evaluation of the dose-response); exposure assessment and risk characterization (1,3,4,5,6).

The exposure assessment is an essential element of quantitative risk assessment. It aims to identify all potential routes of exposure to the agent on certain groups of workers or risk population groups, including a description of the extent, duration and frequency of exposure. In search of opportunities for more precise exposure assessment research practice is enriched by methods such as biological monitoring, mathematical modeling and computer programs that can be used to assess the dose received in the human exposure to chemicals (1,3,5).

BIOMONITORING

Biological monitoring is important to establish the relationship between external exposure to toxic substances and biological changes in the body, leading to adverse health effects. It takes into account all routes of entry and all sources, making it a reliable tool for risk assessment and risk management for both scientists and politicians (7). In 1992, WHO developed a global project “Methods and quality assurance of biological monitoring of chemical exposure”. The project aims to recommend the principles and methods for determining biomarkers of exposure of the working environment (8). With its inclusion in the Action Plan “Environment and Health 2004-2010” of the European Commission biomonitoring receives increasing attention from the scientific community as a tool for better

като инструмент за по-добро количествено определяне на експозицията на човека и на последиците за здравето, свързани със стресови фактори на околната среда (9,10). За разработване на съгласуван подход за биомониторинг в Европа по 7-ма рамкова програма са финансирани европейски проекти "COPHES" (Consortium to Perform Human Biomonitoring on a European Scale, Консорциум за провеждане на биологичен мониторинг в европейски мащаб) и "DEMOCOPHES" (Demonstration of a Study to Coordinate and Perform Human Biomonitoring on a European Scale, Демонстрация на проучване, което да координира и проведе биологичен мониторинг в европейски мащаб). "DEMOCOPHES" включва определяне в биологични среди на някои химични вещества (кадмий, котинин и метаболити на фталати в урина, живак в коса) от почти 4000 майки и деца от 17 европейски страни. След 3 години работа, в края на 2012 г., изпълнителите на проектите COPHES / DEMOCOPHES показват, че по-координиран и хармонизиран подход към провеждането на биомониторинг в Европа е не само възможен, но и полезен за опазване на здравето на европейските граждани в бъдеще. За първи път са получени резултати, които са сравними в цяла Европа. Успехът на това първо проучване дава основание за продължаване на действията по унифициране на биомониторинга на равнище Европейски съюз (11).

Биологичният мониторинг е дефиниран през 1980 г. на съвместен семинар на Европейската икономическа общност (ЕИО), Националния институт за професионална безопасност и здраве на САЩ (NIOSH) и Асоциацията по безопасност на труда и здраве (OSHA) в Люксембург като "измерване и оценка на агенти или техни метаболити в тъкани, секрети, екскременти, издишан въздух или всяка комбинация от тях, за да се оцени абсорбцията в организма чрез всички пътища на постъпване (дихателен, кожен, орален)" (12). В Плана за действие „Околна среда и здраве 2004–2010 г.“ се дава по-широко тълкуване като "дейности по мониторинг на здравето на човека чрез биомаркери, които се фокусират върху експозиция от околната среда, болести и/или нарушения и генетична предразположеност, както и потенциалните им взаимовръзки" (9).

Исторически биомониторингът се свързва с оценка на експозицията при професионално излагане на химични вещества. Наличието на риск се оценява чрез сравняване с научно обосновани гранични нива в биологичните среди (8). "Биологична гранична стойност" (БГС) е допустимата концентрация на съответния химичен агент или негов метаболит в биологична среда или референтната стойност на биомаркера за ефект. БГС отговарят на нивата, които могат да бъдат открити при експонирани по дихателен път лица на средни нива на експозиция, кореспондиращи с препоръчаните гранични стойности (ГС) на химичния агент във въздуха. В Р. България БГС са регламентирани за 17 химични агента с Наредба № 13/2003 относно защитата на работещите от рискове, свързани с експозиция на химични агенти при работа (13).

След постъпването, разпределението, метаболизма и екскрецията, определена вътрешна доза на токсичния агент (нетната сума на замърсителя, погълната или преминала

quantification of human exposure and health effects associated with stressful environmental factors (9,10). To develop a coherent approach to biomonitoring in Europe under the 7th Framework Programme are funded European projects "COPHES" (Consortium to Perform Human Biomonitoring on a European Scale, Consortium to conduct biological monitoring at European level) and "DEMOCOPHES" (Demonstration of a Study to Coordinate and Perform Human Biomonitoring on a European Scale, Demonstration of a study to coordinate and conduct biological monitoring at European level). "DEMOCOPHES" includes determination in biological environments of some chemicals (cadmium, cotinine and metabolites of phthalates in urine mercury in hair of almost 4,000 mothers and children in 17 European countries. After 3 years of work at the end of 2012, the project contractors COPHES / DEMOCOPHES showed that a more coordinated and harmonized approach to the conduct of biomonitoring in Europe is not only possible, but also beneficial to the health of European citizens in the future. First results were produced, which are comparable across Europe. The success of this first study warrants the continuation of actions on the unification of biomonitoring at European Union level (11).

Biological monitoring was defined in 1980 at a joint seminar of the European Economic Community (EEC), the National Institute for Occupational Safety and Health of the United States (NIOSH) and the Association of Occupational Safety and Health (OSHA) in Luxembourg as a "measurement and evaluation of agents or their metabolites in tissues, secretions, excretions, exhaled air, or any combination thereof in order to evaluate the absorption in the body by all routes of administration (respiratory, skin, oral)" (12). In the Action Plan "Environment and Health 2004-2010" is given a broad interpretation as "monitoring activities of human health through biomarkers that focus on the exposure of the environment, diseases and/or disorders and genetic predisposition and their potential relationships" (9).

Historically the biomonitoring is associated with exposure assessment in occupational exposure to chemicals. The presence of risk is assessed by comparison with scientifically sound threshold limit values in biological environments (8). "Biological limit value" (BLV) is permissible appropriate chemical agent or its metabolite in a biological environment or reference value for the biomarker effect. The BLVs meet the levels that can be detected at persons exposed by inhalation to an average exposure levels corresponding to the recommended limit values (LVs) for chemical agents in the air. In Bulgaria the BLVs are regulated for 17 chemical agents with Ordinance № 13/2003 on the protection of workers from risks related to chemical agents at work (13).

After administration, distribution, metabolism and excretion, a certain internal dose of the toxic agent (the net amount of pollutant absorbed or passed through the body for a certain time interval) is effectively absorbed

през организма за определен интервал от време) ефективно се абсорбира в организма и се открива в телесните течности. В резултат на взаимодействие с рецептор в критичния орган (орган, който при определени условия на експозиция, показва първия или най-важния неблагоприятен ефект), се появяват биохимични и ефекти на клетъчно ниво. Биологичният контрол на експозицията цели да оцени вътрешната доза на базата на познанието за поведението на химичното вещество в организма на човека. В зависимост от природата на ксенобиотика и анализирания биологичен параметър, терминът „вътрешна доза“ може да покрива различни понятия: може да отразява абсорбираното количество за кратък период преди пробовземането или по време на изминал месец(и) (Pb в кръв); да означава количеството, кумулирало в един или няколко органа (Cd в надбъбречна кора) или в цялото тяло (Pb в кости), т.е. специфична органна доза или интегрална абсорбция (14).

БИОМАРКЕРИ

Биологичният мониторинг на експозицията изисква правилно пробонабиране, точни анализи и коректно интерпретиране на резултатите. Установяването на връзката между външната експозиция на токсичните вещества и биологичните промени, водещи до неблагоприятни здравни ефекти, е основата за разработване на подходящи тестове за биологичен контрол – биомаркери. Те се класифицират като (14–17):

- маркери за експозиция;
- маркери за ефект;
- маркери за чувствителност.

„Биомаркер за експозиция“ е химичният агент или негов метаболит/метаболити, определени в биологични среди (кръв, урина, слюнка, пот, коси, нокти и др.). Информацията, която се получава от анализите на различни биологични среди обикновено не е идентична, а взаимно допълваща се. Биомаркерите за експозиция според селективността си се отнасят към две подгрупи: селективни - директно измерват химичното вещество или негов метаболит (напр. Pb в кръв, метилирани форми на As) и неселективни - използват се като неспецифични индикатори за експозиция на група химикали, не се прилагат за контрол на експозицията на индивидуална база, но при наличие на подходяща контролна група могат да служат като качествен тест за определяне на рискови групи [напр. 5-ALA (aminolevulinic acid) в урина при експозиция на Pb]. Идеалният биомаркер за експозиция трябва да определя количеството на химичния агент, свързано с критичното място на въздействие (критична доза или биологично ефективна доза).

„Биомаркер за ефект“ е измерим биохимичен, физиологичен или друг алтернативен показател, чиито отклонения от референтните стойности са свързани с ранни прояви на увреждане или заболяване вследствие въздействието на даден химичен агент. Повечето от тези тестове не са специфични. Тяхното използване изисква познание за механизма на токсично действие на дадения елемент (напр.

in the body and found in body fluids. As a result of interaction with the receptor in the critical body (which, under certain exposure conditions shows the first and most important adverse effect) appear biochemical effects at the cellular level, too. Biological exposure control aims to assess the internal dose based on knowledge of the behavior of the chemical in the human body. Depending on the nature of xenobiotics and analyzed biological parameter, the term “internal dose” may cover different concepts: may reflect the amount absorbed in a short period before sampling or during the past month(s) (Pb in blood); indicate the quantity accumulated in one or several organs (Cd in the adrenal cortex) or in the whole body (Pb in bones), ie specific organ dose or integrated absorption (14).

BIOMARKERS

Biological monitoring of exposure requires proper sampling, accurate analysis and correct interpretation of the results. Establishing the links between external exposure to toxic substances and biological changes that lead to adverse health effects is the basis for the development of appropriate tests for biological control - biomarkers. They are classified as (14-17):

- Markers of exposure;
- Markers of effect;
- Markers of sensitivity.

“Biomarker of exposure” is a chemical agent or its metabolite / metabolites identified in biological media (blood, urine, saliva, sweat, hair, nails, etc.). The information obtained from the analysis of different biological media is usually not identical, but complementary. Biomarkers of exposure according selectivity refer to two subgroups: selective - directly measure the chemical or its metabolite (eg. Pb in blood, methylated forms of As) and non-selective - used as a nonspecific indicator of exposure to a group of chemicals that do not apply to control exposure on an individual basis, but with adequate control group can serve as a qualitative test to determine risk groups [eg. 5-ALA (aminolevulinic acid) in urine during exposure to Pb]. The ideal biomarker for exposure must determine the quantity of the chemical agent associated with critical place of impact (critical dose or biologically effective dose).

“Biomarker of effect” is a measurable biochemical, physiological or other alternative indicator whose deviations from reference values are associated with early signs of injury or illness effects of a chemical agent. Most of these tests are not specific. Their use requires a knowledge of the mechanism of toxic action of an element (eg the increase of Zn- protoporphyrin is considered as an indicator of effect in Pb exposure); more recent studies

увеличаването на Zn-протопорфирин се счита като индикатор за ефект при Pb експозиция); по-нови изследвания показват възможност за определяне на едва уловими промени, индуцирани от определен химичен агент [напр. определяне на напречно-свързани ДНК-протеини в бели кръвни клетки при експозиция на Cr(VI), които обаче, могат да бъдат предизвикани и от други фактори] (18).

„Биомаркер за чувствителност” е показател за вродено или придобито ограничаване на способността на организма да отреагира на експозицията на конкретен ксенобиотик. Той може да бъде свързан с вродена генетична или друга характеристика или съществуващо заболяване, което води до увеличаване на абсорбираната доза, намаляване на биологично ефективната доза, или отговор на критичен орган/тъкан.

Разработването на нови биомаркери следва бързото развитие на технологиите и концептуалната промяна в молекулярната биология и геномика. Т. н. „OMIC” подход включва нови “omics” дисциплини като геномика, протеомика, метаболомика (genomics, proteomics, metabolomics) и др. Конкретно за оценка на експозицията на метали „металомиката” („metallomics”) се очертава като нова дисциплина на токсикогеномиката, която изследва взаимовръзките на метално индуцирани протеомни и метаболомни промени (15).

Основни области на приложение на биомаркерите са Токсикология на околната среда и Индустриалната токсикология, като последната е от най-значимите и важни дялове на Медицинската токсикология. Биологичните маркери са особено полезни в оценката на прогресивни заболявания, чиито симптоми се проявяват дълго след като е започнало въздействието на причиняващите ги фактори. В такива случаи ранни предупредителни симптоми за развитие на болестта може да липсват, а след клиничното ѝ проявяване, тя може вече да бъде необратима (1,3,14,19).

При избиране на биомаркери се съблюдават определени критерии. Биомаркерът за експозиция трябва (5,8,14,20):

- да бъде с висока валидност – достатъчно чувствителен и специфичен.
- да дава информация за потенциалния риск, еквивалентна или превишаваща, получена чрез измерване на външната експозиция;
- да позволява разграничаването на експонирани от неекспонирани лица;
- да се променя количествено при промяна на интензивността на експозицията;
- да отразява интегралната експозиция от всички източници и всички пътища на постъпване;
- да бъде достатъчно стабилен измерваният биологичен параметър;
- да е безопасно за здравето пробонабирането;
- да дава достатъчно точни и прецизни резултати прилаганата аналитична методика.

have shown a possibility to determine the subtle changes induced by certain chemical agent [eg . determining the cross-linked DNA- protein in the white blood cells when exposed to Cr (VI), which can also be caused by other factors, too] (18).

“Biomarker of sensitivity” is an indicator of congenital or acquired limiting of the body’s ability to react to the exposure to a specific xenobiotic. It may be associated with a congenital genetic or other characteristic or underlying disease, which leads to an increase in the absorbed dose, the reduction of the biologically effective dose, or the response to a critical organ / tissue.

Development of new biomarkers follows the rapid development of technology and the conceptual change in molecular biology and genomics. The so-called “OMIC” approach includes new “omics” disciplines such as genomics, proteomics, metabolomics (genomics, proteomics, metabolomics), etc. Specifically for exposure assessment of metals “metalomikata” (“metallomics”) has emerged as a new discipline of toxicogenomics, which explores the relationship of metal-induced proteomic and metabolomics changes (15).

Main areas of application of biomarkers are environmental toxicology and industrial toxicology, the latter being the most significant and important area of medical toxicology. Biological markers are particularly useful in the evaluation of progressive disease, the symptoms occur long after having started the impact of factors causing them. In such cases, early warning signs of disease progression may be missing, then after its clinical development, it may already be irreversible (1, 3, 14, 19).

When selecting biomarkers certain criteria should be observed. Biomarkers of exposure should (5, 8, 14, 20):

- Be highly valid - enough sensitive and specific.
- Provide information about the potential risk equivalent to or exceeding over the derived from measurements of external exposure;
- Allow distinguishing exposed from unexposed persons;
- Change the quantitative change in the intensity of the exposure;
- Reflect the integrated exposure from all sources and all routes of entry;
- Be sufficiently stable measured biological parameter;
- Deliver sampling that is safe for health;
- Give sufficiently accurate and precise results the analytical methodology.

НЕОБХОДИМА ИНФОРМАЦИЯ ЗА РАЗРАБОТВАНЕ НА БИОМАРКЕРИ И УСТАНОВЯВАНЕ НА БИОЛОГИЧНИ ГРАНИЧНИ СТОЙНОСТИ (БГС) (5,8,17,20-22):

1. ТОКСИКОКИНЕТИКА

Концентрацията на токсичното вещество, измерена в биологичните среди, е резултат от абсорбцията, биотрансформацията, кумулирането, разпределението, метаболизма и екскрецията. Тези процеси могат да бъдат повлияни от вътрешни (физиологично състояние, здравен статус) и външни фактори (физическо натоварване, комбинирана експозиция, прием на лекарства, консумация на алкохол, пушене). Познаването на тези фактори е важно, за да може да се подбере подходящ биологичен маркер, подходяща биологична среда и време за вземане на пробите.

2. ТОКСИКОДИНАМИКА

Познанието за неблагоприятните биологични промени, предизвикани от токсиканта или от негов активен метаболит, могат да бъдат полезни при разработването на биомаркери (напр. инхибирането на дехидратазата на α -аминолевулиновата киселина при оловна експозиция). Определянето на зависимостите „доза/концентрация–ефект“ (количеството/концентрация на субстанцията, при която се очаква поява на ефекта) и на „доза/концентрация–отговор“ (процент на индивидите, показали тези ефекти при различни нива на дозата/концентрацията) е основата на оценката на риска при определяне на различните БГС.

3. НИВА ПРИ НЕЕКСПОНИРАНИ ЛИЦА

Трябва да се прави разлика между установените стойности на биологичния маркер при неекспонирани лица и БГС за експонирани работници, които допускат постъпване на определено количество от химичния агент, което не е свързано с риск от увреждане на здравето. Подобно на професионално неекспонирани лица изследваният параметър може да се открива в определени концентрации и в биологични среди от население, тъй като нивото му се влияе от хомеостатични механизми, генетични фактори, заболявания, прием на лекарства, диета, консумация на алкохол, пушене, естествено присъствие в околната среда (напр. Сг при тютюнопушене, Сг и Мп с диетата, Pb от естествено повишен природен фон). Установяването на промени при експонирани лица може да се интерпретира правилно само когато е изследвана подходяща контролна група.

4. КОМБИНИРАНА ЕКСПОЗИЦИЯ

В условията на производство много често съществува комбинирана експозиция. Това може да доведе до промени в токсикокинетичните и токсикодинамичните процеси, базиращи се на физико-химичното взаимодействие

INFORMATION NECESSARY FOR THE DEVELOPMENT OF BIOMARKERS AND IDENTIFICATION OF BIOLOGICAL LIMIT VALUES (BLVS) (5, 8, 17, 20, 22):

1. TOXICOKINETICS

The concentration of toxic substances measured in biological environments is the result of absorption, biotransformation, accumulation, distribution, metabolism and excretion. These processes can be influenced by internal (physiological status, health status) and external factors (physical activity, combined exposure, medications, alcohol consumption, smoking). Knowing these factors, it is important to be able to select a suitable biological marker, relevant biological environment and time of sampling.

2. TOXICODYNAMICS

The knowledge of the adverse biological changes resulting from toxicant or an active metabolite thereof may be useful in the development of biomarkers (e.g., inhibition of dehydratase α -aminolevulinic acid at a lead exposure). The determination of dependencies “dose / concentration - effect” (the amount / concentration of the substance at which is expected the occurrence of the effect) and “dose / concentration - response” (the percentage of individuals who have shown that these effects at different levels of the dose / concentration) is the basis of risk assessment in determining the various BLVs.

3. LEVELS IN UNEXPOSED PERSONS

We must distinguish between the value of the biological marker in unexposed individuals and exposed workers to BLVs, which allow the receipt of a certain amount of chemical agent that is not associated with the risk of health damage. Similarly, in professional unexposed persons studied parameter can be found in certain concentrations and biological environments of the population as the level is influenced by homeostatic mechanisms, genetic factors, diseases, medications, diet, alcohol consumption, smoking, natural presence in the environment (for example Cr in smoking, Cr and Mn in diet, Pb of commonly increased natural background). The establishment of changes in exposed individuals can be interpreted correctly only when assaying the appropriate control group.

4. COMBINED EXPOSURE

In terms of production, there is often a combined exposure. This can lead to changes in toxicokinetic and toxicodynamic processes based on physico-chemical interaction between the substances and the various

между субстанциите и до различни варианти на токсично въздействие. Консумацията на алкохол (най-чест случай за комбинирано въздействие) може да повлияе на метаболизма на ксенобиотиците по два различни начина: хроничното приемане на алкохол в невисоки дози обикновено стимулира микрозомалните ензими, а по този начин и биотрансформацията на другите абсорбирани химични агенти, докато поемането на еднократна голяма доза алкохол може да окаже инхибиращ ефект върху метаболизма на ксенобиотиците.

5. ВЪЗМОЖНОСТ ЗА ИЗПОЛЗВАНЕ НА ЛЕСНИ ЗА ПОЛУЧАВАНЕ БИОЛОГИЧНИ ПРОБИ, В КОИТО МОГАТ ДА БЪДАТ ИЗМЕРЕНИ ПОКАЗАТЕЛИ

В голямата си част методите за биологичен контрол се отнасят до анализи на кръв и урина. Изборът на най-подходящата и информативна среда зависи от фактори като кинетика и време на полуживот на токсичната субстанция и удобство при набиране на пробите. Анализът на прочуените литературни източници (8,12,20,22) позволява да се направи обобщение на предимствата и недостатъците на най-често използваните среди в биологичния мониторинг:

- **Кръв** – играе основна роля при транспорта и разпределението на ксенобиотиците в организма. Взема се чрез венепункция, използват се антикоагуланти без съдържание на определяните химични вещества; не трябва да се допуска хемолиза, което е от особено значение при определяне на субстанции, неравномерно разпределени между компонентите на кръвта (напр. Pb, Mn);
- **Урина** – лесно се пробонабира в нужните обеми; понякога са необходими консерванти (напр. HNO₃ при Cr, Mn, др.); съществуват повече възможности за замърсяване на пробите, което следва да се отчита;
- **Мляко** – изследва се в случаи, когато има данни за секретирание на изследваното вещество с майчиното мляко (напр. Pb, Cr, Mn, др.);
- **Изпращения** – отразяват обикновено нивото, постъпило по орален път и не са от голямо значение при професионална експозиция (но напр. са информативни при Mn);
- **Коси** – напоследък към тях има голям интерес (особено при токсични елементи); те са по-подходящи при оценка на експозиция от околна среда, поради несигурност за пълното отстраняване на външното замърсяване; някои елементи кумулират в по-голяма степен в по-тъмни коси (Pb, Mn);
- **Нокти** – подходяща среда (особено при токсични елементи), получена по неинвазивен начин; по-сигурно отстраняване на външното замърсяване, по-високи нива в сравнение с кръв и урина, трайност на пробите, възможност за лонгитудинален контрол;
- **Слюнка, пот, хрчки** – подходящи в някои случаи

embodiments of the toxic effect. Alcohol intake (typically the case for the combined effect) can influence the metabolism of xenobiotics in two different ways: the chronic ingestion of alcohol in low doses typically stimulated on microsomal enzymes, and thus, the biotransformation of other adsorbed chemical agents, while taking a single large dose of alcohol may have an inhibitory effect on the metabolism of xenobiotics.

5. POSSIBILITY TO USE BIOLOGICAL SAMPLES EASY TO OBTAIN, IN WHICH CAN BE MEASURED INDICATORS

The majority of biological control methods is referred to the analysis of blood and urine. Choosing the most appropriate and informative environment depends on factors such as kinetics and half-life of the toxic substance and convenience in collecting samples. The analysis of the literature sources studied (8, 12, 20, 22) allows to summarize the advantages and disadvantages of the most common media used in biological monitoring:

- **Blood** - plays a major role in the transport and distribution of xenobiotics in the body. It is taken by venipuncture, used anticoagulants are free of administered chemicals; must not allow hemolysis, which is of particular importance in determining substances unevenly distributed between the components of the blood (e.g., Pb, Mn);
- **Urine** - easily sampled in the required volumes; sometimes needed preservatives (e.g. HNO₃ in Cr, Mn, etc.); there are more opportunities for contamination of samples to be taken into account;
- **Milk** - examined in cases where there is evidence of secretion of the test substance with human milk (e.g., Pb, Cr, Mn, etc.);
- **Stools** - usually reflect the level received by the oral route and are not of great importance in occupational exposure (but for example they were informative at Mn);
- **Hairs** - lately there has been great interest in them (especially for toxic elements); they are more suitable for the assessment of environmental exposure due to uncertainty for complete removal of external contamination; some elements are more accumulated in the dark hair (Pb, Mn);
- **Nails** - an appropriate medium (particularly for toxic components) produced by a non-invasive manner; safer removal of external contamination, higher levels as compared to blood and urine tests, durability of the samples, the possibility of longitudinal control;
- **Saliva, sweat, phlegm** - appropriate in some cases (saliva and sweat with Hg, phlegm in Si), but with a limited methodological aspects; low rate of excretion;

(слюнка и пот при Hg, хрчки при Si), но с ограничения в методичен аспект; ниска скорост на екскреция; външно замърсяване;

- **Кости, зъби, надбъбречна кора** – в конкретни случаи много подходящи – напр. Pb в кости и в интактни млечни зъби от 6–7 г. деца, Cd в надбъбречна кора in vivo с неутронно активационен анализ.

От съществено значение за коректността на резултатите от биологичния мониторинг е моментът на пробовземане, който се определя съобразно токсикокинетиката на конкретното химично вещество. Биологичното време на полуживот на субстанцията в даден орган, тъкан или в организма като цяло е времето, необходимо за екскретирание на половината от количеството поета субстанция. В Табл. 1 са дадени примери за оптималното време на пробонабиране, според времето на полуживот (8).

Табл. 1. Примерна таблица за пробовземане на биологични материали

Време на полуживот	Оптимално време за пробонабиране
< 2 часа	Много кратко време, за да може да се прави подходящ контрол
2–10 часа	Краят на смяната или началото на следващата
10–100 часа	Краят на смяната; края на работната седмица
> 100 часа	Времето за пробовземане не е критично

Етичните аспекти са друг специфичен въпрос, който следва да се отчита при провеждане на биомониторинг. Процедурите не трябва да бъдат опасни за здравето на работниците/изследваните групи население; на изследваните лица да се дава достатъчно информация, но индивидуалните резултати остават поверителни (23).

Изборът на аналитичен метод/процедура се прави въз основа на аналитични и практически критерии (8,20,24,25). Аналитичните съображения включват: специфичност/селективност – възможност на метода да измерва само избрания параметър; граница на откриване – най-ниската стойност, която може да се определи с процедурата; отклонение от действителната стойност (%) – необходимост от вътрешнолабораторен (анализ на сертифициран сравнителен материал) и междулабораторен контрол (участие в изследване на биологични проби с непознато съдържание на изследвания параметър, най-често с международни лаборатории); прецизност – най-често като стандартно отклонение (SD) и коефициент на вариация [$CV = (SD/x_{\text{ср}}) \cdot 100$]. Към практическите критерии се отнасят производителност на процедурата, екипировка, апаратура, безопасност, цена, натоварване, персонал и др. Трябва да се прави разлика между методите, предлагани за рутинна работа и методите за референтни лаборатории и научно-изследователска дейност.

external contamination;

- **Bones, teeth, adrenal cortex** - in specific cases very suitable - eg. Pb in bone and intact milk teeth of children 6-7 years of years, Cd in the adrenal cortex in vivo with neutron activation analysis.

Essential for the correctness of the results of biological monitoring is the moment of sampling, which is determined according to the toxicokinetics of the specific chemical. Biological half-life of the substance in a body tissue or in the body as a whole is the time taken for excretion of the half of the amount of absorbed substance. In the Table 1 are shown examples of the optimum time of sampling, according to half-life (8).

Table 1. Example table for sampling of biological materials

Half-life	Optimum time for sampling
< 2 hours	Very briefly, in order to make appropriate control
2–10 hours	End of the shift or the beginning of next one
10–100 hours	End of the shift; end of the working week
> 100 hours	Time sampling is not critical

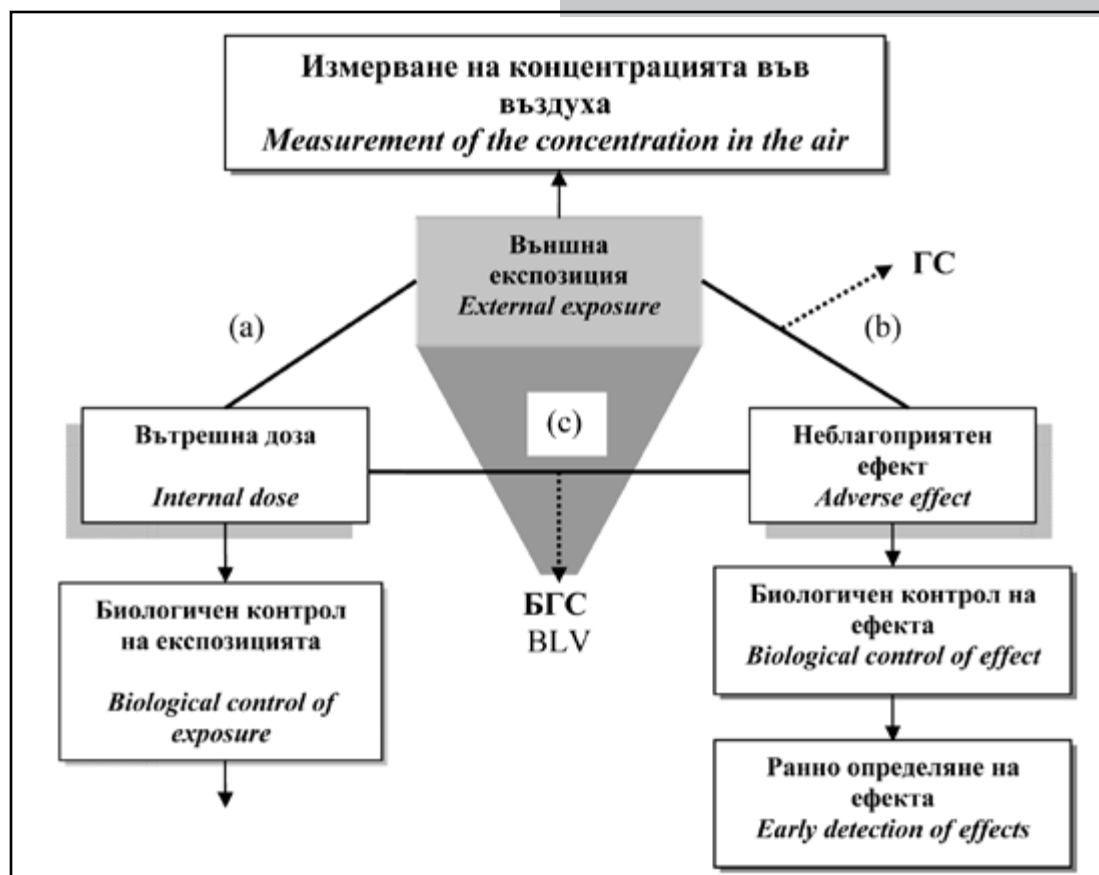
Ethical aspects are other specific issues that should be considered when conducting biomonitoring. The procedures should not be dangerous to workers' health / population groups studied; sufficient information should be given to the respondents, but individual results remain confidential (23).

The choice of analytical method / procedure is done on the basis of analytical and practical criteria (8,20, 24, 25). Analytical considerations include: specificity / selectivity - possible method to measure only the selected parameter; detection limit - the lowest value that can be determined by the procedure; deviation of the actual value (%) - the need for interlaboratory (analysis of certified reference material) and inter-laboratory control (participation in the study of biological samples with unknown contents of parameter studied, mostly with international laboratories); precision - most often as the standard deviation (SD) and coefficient of variation [$CV = (SD / x_{\text{av}}) \cdot 100$]. The practical performance criteria refer to the procedure, equipment, facilities, safety, price, capacity, staff, etc. We need to distinguish between the methods available for daily routine and methods of reference laboratories and research.

ОПРЕДЕЛЯНЕ НА БГС. ИНТЕРПРЕТАЦИЯ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

Резултатите от биологичния контрол трябва да се интерпретират според нивото на познание за връзките между външната експозиция, вътрешната доза и риска от неблагоприятни ефекти и на тази база да се обосноват предложенията за БГС (8,14). Схематично това е представено на Фиг.1.

Фиг. 1. Връзки между външната експозиция, вътрешната доза и риска от неблагоприятни ефекти



В ситуация (a) установената концентрация над референтното ниво е само качествена индикация за наличие на експозиция на дадена субстанция. Ако е установена количествена връзка между външната експозиция и вътрешната доза, биологичният параметър може да се използва за оценка на експозицията, но осигурява недостатъчно изчерпателна информация за здравния риск. Биологичният мониторинг, проведен при тези условия, е много повече оценка на интензивността на експозицията, отколкото на потенциалния здравен риск. В ситуация (c) е установена количествена връзка между вътрешната доза и неблагоприятния ефект, биологичният параметър може да се счита като индикатор на здравния риск. Когато вътрешната доза е количествено свързана и с експозицията, и с неблагоприятния ефект, ситуации (a) и (c) комбинирани, биологичният параметър е оценка и на експозицията, и на здравния риск. Понякога връзката между вътрешната доза и ефекта е непозната, но вътрешната доза може количествено да се свърже с външната експозиция и по

DETERMINATION OF BLVS. INTERPRETATION OF RESULTS

Biological monitoring results should be interpreted according to the level of knowledge of the links between external exposure, internal dose and the risk of adverse effects and on this basis to justify proposals for BLVs (8.14). It is shown schematically in Figure 1.

Figure 1. Relationships between external exposure, internal dose and the risk of adverse effects

In situation (a) concentration above the established reference level is only a qualitative indication of the presence of exposure to a substance. If you establish a quantitative relationship between external exposure and internal dose, the biological parameter can be used to evaluate exposure, but provide insufficient comprehensive information about health risks. Biological monitoring conducted under these conditions is much more to evaluate the intensity of exposure than the potential health risk. In situation (c) is established quantitative relationship between internal dose and adverse effects, the biological parameter can be considered as an indicator of health risk. When internal dose is quantitatively correlated with exposure and adverse effect situations, and (a) and (c) combined, the biological parameter is an assessment of both the exposure and the health risk. Sometimes the relationship between the dose and the internal effect is unknown,

този начин индиректно с неблагоприятния ефект – ситуация (а) и (б) заедно, (т.е. БГС да се определи индиректно от ГС във въздуха). Ясно е обаче, че този метод е по-неточен, отколкото директната оценка, базираща се на връзката между вътрешната доза и ефекта. И накрая, ако всички параметри имат количествени взаимоотношения помежду си, могат директно да бъдат оценени и ГС, и БГС (8,14).

Досега болшинството от публикациите са фокусирани върху връзките вътрешна доза–биологичен ефект, установени при доброволци или експонирани работници. По-слабо са застъпени изследванията за връзката вътрешна доза–критичен ефект, която е по-ценна за достоверно определяне на БГС (8).

Резултатите от биологичния мониторинг могат да се интерпретират на индивидуална база като се сравняват с адекватно референтно ниво (БГС). Трябва да се има предвид, че при повишена индивидуална чувствителност неблагоприятни ефекти могат да се проявят дори и под тези граници (14). На групово ниво, когато установените стойности са под БГС, работните условия са задоволителни. Ако всички или голяма част от резултатите са над БГС, е необходимо да се предприемат мерки за намаляване на наднормената експозиция. Трета ситуация също може да се прояви – повечето работници имат стойности под БГС, но някои от тях са с по-високи резултати. Тук има два начина на интерпретиране: (1) работниците с наднормени нива са заети с дейности, при които има висока експозиция на замърсителя – в този случай е наложително провеждане на мероприятия за намаляване концентрациите на съответните работни места; (2) високите нива се дължат на различни хигиенни навици и/или на непрофесионална експозиция (8,20).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Експозицията на наднормени нива от токсични вещества, дължаща се на професионален контакт, замърсена околна среда или на други източници, може сериозно да увреди здравето на човека и остава актуален въпрос и през 21-ви век. Оценката на експозицията е съществен елемент за количествената оценка на риска. Измерването на концентрацията във въздуха (при професионална експозиция) или в обекти на околната среда (при екологично замърсяване) е недостатъчно условие за достоверна оценка на вътрешната доза на ксенобиотиците. Биологичният мониторинг има важно значение за установяване на връзката между външната експозиция на токсичните вещества и биологичните промени в организма, водещи до неблагоприятни здравни ефекти. Той отчита всички пътища на постъпване и всички източници, което го прави надежден инструмент за оценка на риска и управление на риска както за учените, така и за политиките. В биологичното ниво освен професионалното постъпване се отразява и експозицията от околната среда, диета, тютюнопушене и др. При епидемиологичните проучвания от първостепенно значение е използването на селективни и чувствителни биомаркери за предоставяне на надеждни

but the internal dose can quantitatively be connected with external exposure, and thus, indirectly to the adverse effect – both the situation (a) and the (b) together (i.e. BLV to be determined indirectly by the LV in the air). It is, however, clear that this method is less accurate than the direct evaluation based on the relationship between the dose and the internal effect. Finally, if all parameters have quantitative relationships between them, both LV and BLV can be directly assessed (8,14).

So far, the majority of publications have focused on internal connections dose - biological effect that were found in exposed workers or volunteers. Less covered are the studies for the inner dose - critical effect relationship that is more valuable for a more reliable determination of the BLVs (8).

Results from the biological monitoring can be interpreted on an individual basis by comparing to the appropriate reference level (BLV). It should be borne in mind that at increased individual sensitivity adverse effects may occur even below these limits (14). On a group level, when the established values are below the BLVs the working conditions are satisfactory. If all or most of the results are above the BLVs, it is necessary to take measures for reducing the excessive exposure. Third situation can also occur - most workers have values below BLVs, but some of them have better results. There are two ways of interpretation: (1) employees with excessive levels are engaged in activities that have a high exposure to pollutants - in this case, it is imperative that activities should be conducted to reduce the concentrations of relevant working places; (2) the high levels are due to the different hygienic habits and/or non-professional exposure (8,20).

CONCLUSION

Exposure to excessive levels of toxic substances due to professional contact, contaminated environment or other sources may cause serious harm to human health and remains a topical issue in the 21st century. The exposure assessment is essential for quantitative assessment of risk. Concentration measurements in air (under occupational exposure) or objects of the environment (for environmental pollution) are an insufficient condition for reliable assessment of the internal dose of xenobiotics. Biological monitoring is important to establish the relationship between external exposure to toxic substances and biological changes in the body leading to adverse health effects. It takes into account all routes of entry and all sources making it a reliable tool for risk assessment and risk management for both scientists and politicians. In the biological level besides the professional entry are also reflected the environmental exposure, diet, smoking, etc. In epidemiological studies it is essential that the use of selective and sensitive biomarkers may provide reliable data to assess the effects of chemical agents (such as stage of the risk assessment), which can be used later

данни за оценка на въздействието на химичния агент (като етап от оценката на риска), които могат да бъдат използвани по-късно за ефективни интервенции за намаляване на експозицията (управление на риска).

КНИГОПИС / REFERENCES

- Hodgson, Ernest (Ed.). A textbook of modern toxicology. John Wiley & Sons, Inc., Third edition, Hoboken, New Jersey, 2004, pp. 582. ISBN 0-471-26508-X.
- Карсън, Рейчъл. Смълчана пролет. С., Земиздат, 1987, 235 стр.
- Klaassen, C.D. Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons. McGraw-Hill Companies, Inc, 2001, pp.1552. ISBN 0-07-134721-6.
- European Commission. Guidance on risk assessment at work-Health and safety. EC, DG Employment, industrial relations and social affairs, 1996, pp.64. ISBN 92-827-4278-4.
- WHO, Environmental Health Criteria 214, Human exposure assessment, Geneva, 2000. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc214.htm>.
- Вачкова, Р. Оценка на риска и химическа безопасност на храните. Изд. НЦООЗ, С., 2008, 46 стр.
Vachkova, R. Risk assessment and chemical safety of food. Ed NCPHP, S., 2008, page 46 (in Bulgarian)
- Angerer, J., U. Ewers, M. Wilhelm. Human biomonitoring: state of the art. Int J Hyg Environ Health, 210 (3-4), 201-228 (2007).
- Hoet, P. General principles. In: Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace, Vol. 1, Chapter 1, WHO, Geneva, 1996, pp. 1-20.
- European Commission. The European Environment & Health Action Plan 2004-2010. Vol I and II, Technical Annexes. Communication from the Commission to the council, the European parliament and the European Economic and Social Committee. Brussels, 2004.
- IEHIAS. Integrated Environmental Health Impactinfo Assessment System. Applicability of non-invasively collected matrices for human biomonitoring, 2009, pp. 15. <http://www.integrated-assessment.eu/node/249>
- Joas, A., M. Kolossa, J. Angerer, A. Castano, G. Schoeters, O. Sepai, L. Knudsen, L. Casteleyn, P. Biot, D. Aerts, M. Horvath, L. Bloemen, R. Joas. A concept for a sustainable HBM framework in Europe. Conference on "Human biomonitoring - linking environment to health", 22-25 October 2012, Larnaca, Cyprus, Book of abstracts, p. 52.
- Foà, V., L. Alessio. Biological monitoring - general principles, In: Encyclopaedia of Occupational Health and Safety, 4th Edn., Editor-in-Chief: J.M. Stellman, International Labour Office, Geneva, 1998, Ch. 27. <http://ilocs.org/documents/chpt27e.htm>.
- Наредба № 13/2003 г. за защита на работещите от рискове, свързани с експозиция на химични агенти при работа, Обн. ДВ. бр.8/2004 г.
Ordinance № 13/2003 on the protection of workers from risks related to exposure to chemical agents at work, Prom. SG No. 8/2004 (in Bulgarian)
- Gil, F., A. Pla. Biomarkers as biological indicators of xenobiotic exposure, J. Appl. Toxicol., 21, 245-255 (2001). DOI:10.1002/jat.769.
- Mussali-Galante, P., E.Tovar-Sánchez, M. Valverde, E.R. Del Castillo. Biomarkers of exposure for assessing environmental metal pollution: from molecules to ecosystems. Rev. Int. Contam. Ambie. 29 (1), 117-140 (2013).
- Derosa, C.T., Y.W. Stevens, J.D. Wilson, A.A. Ademoyero, S.D. Buchanan, W. Cibulas, Jr., P. J. Duerksen-Hughes, M. M. Mumtaz, R. E. Neft, H. R. Pohl, M. M. Williams-Johnson. The agency for toxic substances and disease registry's role in development and application of biomarkers in public health practice. Toxicol. Ind. Health, 9 (6), 979-994 (1993).
- Grandjean, P., S.S. Brown, P. Reavey, D.S. Young. Biomarkers of chemical exposure: State of the art, Clin. Chem., 40 (7) 1360-1362 (1994).
- Zhitkovich, A., A. Lukanova, T. Popov, E. Taioli, H. Cohen, M. Costa, P. Toniolo. DNA-protein crosslinks in peripheral lymphocytes of individuals exposed to hexavalent chromium compounds, Biomarkers, 1, 86-93 (1996).
- Ward, J.B., Jr, R.E. Henderson. Identification of needs in biomarker research. Environ. Health Perspect., 104, 895-900 (1996).
- Teass, A.W., R.E. Biagini, G. DeBord, R.D. Hull. Application of biological monitoring methods. In: Eller, P.M., (Ed.) NIOSH Manual of Analytical Methods. Vol. 4, National Institute for Occupational Safety and Health; Cincinnati, OH, 1998, pp. 52-62.
- Спасовски, М., И. Бенчев. Биологични пределно допустими концентрации (експозиционни тестове). В: Хигиенна токсикология, обща част, Ред. Ф. Калоянова, С., Медицина и физкултура, 1981, 243-253.
Spasovski, M., I. Benchev. Biological limit values (exposure tests). In: Hygienic Toxicology, Ed. F. Kaloyanova, Sofia, Medicine and Physical Education, 1981, 243-253 (in Bulgarian)
- Tsalev, D.L., Z.K. Zaprianov. Atomic Absorption Spectrometry in Occupational and Environmental Health Practice, Vol. I: Analytical Aspects and Health Significance, CRC Press, Boca Raton, FL, 1983, pp. 252.
- World Medical Association (WMA) Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, last amended by the 59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008. <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>
- Tsalev, D.L. Atomic Absorption Spectrometry in Occupational and Environmental Health Practice, Vol. II: Determination of Individual Elements, CRC Press, Boca Raton, FL, 1984, pp. 295.
- Tsalev, D.L. Atomic Absorption Spectrometry in Occupational and Environmental Health Practice, Vol. III: Progress in Analytical Methodology, CRC Press, Boca Raton, FL, 1995, pp. 349, ISBN 0-8493-4999-0.

Адрес за кореспонденция:

Росица Георгиева, дм
Национален център по общественото здраве и анализи
София, бул. „Акад. Ив. Гешов“ 15
Тел.: 028056248
E-mail: r.georgieva@ncpha.government.bg

Address for correspondence:

Rossitsa Georgieva, PhD
National Center of Public Health and Analyses,
1431 Sofia, Blvd. "Acad. Ivan Geshov" 15
Tel: 028056248
E-mail: r.georgieva@ncpha.government.bg

ФТАЛАТНИ ЕСТЕРИ - РАЗПРОСТРАНЕНИЕ, ЕКСПОЗИЦИЯ И ТОКСИЧНИ ЕФЕКТИ

Валентина Христова-Багдасарян, Тери Врабчева,
Жулиета Тишкова

Национален център по общественото здраве и анализи

РЕЗЮМЕ

Фталатите (фталатните естери) са голяма група химични съединения - естери на фталовата киселина с обща химична структура, получени чрез взаимодействие на фталов анхидрид с алкохол(и). Използват се предимно като пластификатори за пластмаси, разтворители, в козметиката и в други приложения. Фталатите не са ковалентно свързани с молекулите на пластмасата и лесно се отделят чрез процесите на пряко освобождаване, миграция, изпаряване, излугване и абразия. Това е предпоставка за проникване в организма по различни пътища - поглъщане, вдишване и дермална абсорбция и дори интравенозно.

Приносът на различните източници в комплексната експозиция на фталати е неизвестен. Наличните токсикологични изследвания са преимуществено върху животни, но поради сходството в метаболизма, фталатите са предполагаеми причинители на здравословни проблеми и при хора. Острата им токсичност е много ниска, но субхроничните и хроничните токсични ефекти на фталатите и техните метаболити са значими. При проучвания върху животни фталатите са идентифицирани като ендокринни разрушители, предизвикващи редица симптоми, наречени с общото название „фталатен синдром“, най-вече заради тяхното въздействие върху мъжката репродуктивна система. Проучвания при млади момичета също показват възможна връзка между съкращаване срока на бременността, развитие на рак на гърдата и експозиция на фталати.

Експозицията към фталати се отнася до всички възрастови групи. При липсата на съответни проучвания при хора е трудно да се направи пълна оценка на риска от тези съединения за човешкото здраве. В Европейския съюз са налични законодателни мерки за ограничаване съдържанието на фталати в опаковки за храни и напитки, в детски продукти за лична грижа и играчки, както и регулиране на промишлената употреба на фталати. Ясно деклариране на съставките на продуктите ще позволи на потребителите да избират алтернативи.

Ключови думи: ендокринен разрушител, оценка на експозицията, фталати, фталатен синдром, материали за контакт с храни, пластмаси, пластификатори, токсичност.

PHthalate Esters - Spread, Exposure and Toxicity

Valentina Christova-Bagdassarian, Terry Vrabcheva,
Julieta Tishkova

National Center of Public Health and Analyses

ABSTRACT

Phthalates (phthalate esters) are a large group of chemical compounds - phthalic acid esters of the general chemical structure obtained by the reaction of phthalic anhydride with alcohols. They are mainly used as plasticizers for plastic materials, in solvents, in cosmetics and in other applications. Phthalates are not covalently bonded to the molecules of the plastic, and they are easily separated from it by the processes of direct release, migration, evaporation, leaching, and abrasion. This is a prerequisite for their penetration into the human organisms in various ways - ingestion, inhalation and dermal absorption and even intravenously.

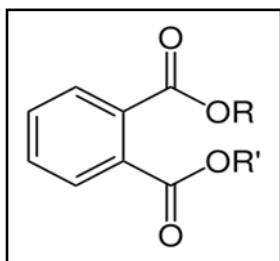
The contribution of the different sources in the complex exposure to phthalates is unknown. Available toxicological studies are predominantly carried out on animals, but due to the similarities in the metabolism, phthalates are suspected to cause health problems in humans as well. Their acute toxicity is very low, but subchronic and chronic toxicity of phthalates and their metabolites are significant. In animal studies, phthalates have been identified as endocrine disruptors, causing a number of symptoms, called "phthalate syndrome," mainly because of their effects on the male reproductive system. Studies in young girls have also shown a possible connection between the shortening of pregnancy, the development of breast cancer and exposure to phthalates.

Exposure to phthalates relates to all age groups. In the absence of the relevant human studies is difficult to fully assess the risk of these compounds to the human health. In the European Union, legislative measures to restrict the content of phthalates in packaged food and beverages, children's personal care products and toys are available, as well as measures to regulate the industrial use of phthalates. A clear statement of the ingredients of the products would allow consumers to choose the appropriate alternatives.

Key words: endocrine disruptors, exposure assessment, phthalates, phthalate syndrome, food contact materials, plastics, plasticizers, toxicity.

Фталатите (фталатните естери) са голяма група химични съединения - естери на фталовата киселина с обща химична структура, показана на Фигура 1. Представяват безцветни течности, без мирис, получени чрез взаимодействие на фталов анхидрид с алкохол(и). Алкохолите варират от метанол и етанол (C1-C2) до тридецил алкохол (C13), най-често с дължина на въглеродната верига от 6 до 13 атома. Имат сиропобразна течна консистенция, ниска разтворимост във вода, висока разтворимост в масла и ниска летливост. Полярната карбоксилна група има малък принос към физичните свойства на фталатите, освен при малка дължина на веригите на заместващите радикали R и R'. Отделните членове на групата имат уникални физични и химични свойства и проучванията показват, че те са с различно въздействие върху живите организми.

Фигура 1. Основна химична структура на фталатите. R и R' са въглеводородни радикали

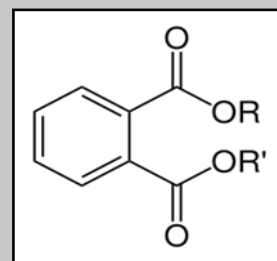


През 2009 г. Националната библиотека по медицина на САЩ (US NLM) изброява 460 съединения с подструктура на 1,2-бензолдикарбоновата киселина (US NLM 2009 г.[104]). Повечето от тях са o-DAP или моноестери, с включение на тези с други заместители върху фталатния пръстен и се използват предимно като пластификатори за PVC, разтворители или в други приложения. В основата на способността на фталатите да пластифицират полярни полимери лежи взаимодействието между полярните центрове на молекулата на фталата (функционалността на групата C=O) и положително заредените участъци от винилната верига, обикновено при въглеродния атом на връзката C-Cl.

Диалкилфталатите с по-ниско молекулно тегло са с права основна въглеродна верига с дължина до 3 въглеродни атоми. От тях DMP и DEP се използват като разтворители, пластификатори за целулозни пластмаси и като носители за ароматизатори в козметиката, продукти за лична хигиена, освежители за въздух, мастила. Тези със средно молекулно тегло или преходни (с дължина на основната въглеродна верига 4-6 атома въглерод) се използват като разтворители или пластификатори за PVC. DEHP се използва в медицинско оборудване (пакети за съхранение на кръв, хемодиализни маркучи и др.). DAPs с високо молекулно тегло (над 7 въглеродни атома или с пръстеновидна структура) намират приложение главно като пластификатори за PVC, а понякога и в други пластмаси, като поливинилацетат и гъвкави полиуретанови пени, в еластомери, гуми и по-гъвкави покрития, лепила и уплътнители. DINP, също с високо молекулно тегло, се използва в приложения, изискващи ниска миграция (дъвки за зъбки при бебета

Phthalates (phthalate esters) are a large group of chemical compounds - phthalic acid esters of the general chemical structure as shown in Figure 1. They are colorless liquids, odorless, obtained by reaction of phthalic anhydride with alcohols. The alcohols may have varying carbon chain lengths - from methanol and ethanol (C1-C2) to the tridecyl alcohol (C13), predominantly from C6 to C13. Phthalates represent syrupy liquids with low volatility, low solubility in water and high solubility in oil. The polar carboxyl group has a small contribution to the physical properties of the phthalates, except those with short chain saturated radicals R and R'. Individual members of the group have unique physical and chemical properties, and studies show that they have different effects on living organisms.

Figure 1. Basic chemical structure of phthalates. R and R' are hydrocarbon radicals (alcohol residues)



In 2009 the National Library of Medicine of the United States (US NLM) counted 460 compounds of the substructure of 1,2-benzene dicarboxylic acid (US NLM 2009, [104]). Most of them are o-DAPs or monoesters, except of those with other substituents on the phthalate ring. They are mainly used as plasticizers for PVC, solvents and in other applications. The ability to plasticize polar polymers is due to the interaction between the polar centers phthalate molecule (functionality of the group C=O) and the positively charged parts of the vinyl chain, generally located at the carbon atom of the bond C-Cl.

Dialkyl phthalates with a low molecular weight have a straight-chain hydrocarbon up to 3 carbon atoms. Of them, DMP and DEP are used as solvents, plasticizers for cellulosic plastics, also as carriers for perfumes and air fresheners in cosmetics, personal care products and inks. Those having an average molecular weight, or transitionals (main-chain 4-6 carbon atoms,) were used as solvents or plasticizers for PVC. DEHP was used in medical equipment (blood packets, dialysis tubing, etc.). High molecular DAPs (more than 7 carbon atoms or a ring structure) are mainly used as plasticizers for PVC, and sometimes in other plastics, such as polyvinyl acetate and flexible polyurethane foams, in elastomers, tires and more flexible coatings, adhesives and sealants.

DINPs, also with high molecular weight, are used in applications requiring a low migration (baby teethingers and toys) or a low volatility (car interiors). They can

и играчки) или ниска летливост (автомобилни интериори). Могат да бъдат открити също в електрическа изолация, винилови настилки, обзавеждане на дома, детски играчки, градински маркучи, подложки на килими, обувки, облекла за дъжд, канцеларски материали и други.

В Европейския съюз, САЩ и Канада, фталатите с по-ниско молекулно тегло постепенно се заменят в много продукти с по-високомолекулни, чиято употреба доминира все още до 2010 г. Чрез удължаването на въглеродната верига на използваните фталати се повишава тяхната устойчивост и издръжливост. Поради нарастващото осъзнаване на възможното замърсяване на околната среда и свързаните с него здравни проблеми, се въвеждат законови разпоредби и след 2010 г. все повече фталатните пластификатори се изместват от нефталатни.

ИЗТОЧНИЦИ И НИВА НА ЕКСПОЗИЦИЯ

Фталатите не са химически свързани с продуктите, извличат се от тях или се освобождават непрекъснато във въздуха. Те могат да проникнат навсякъде в околната среда [49,97], но не присъстват в големи концентрации поради процесите на биодegradация, фотодegradация и анаеробна degradation. По-високо съдържание се открива в околната среда на по-урбанизирани райони и повече във въздуха на затворени помещения, отколкото във външния въздух. Приносът на експозицията на фталати от околния въздух, питейна вода и селскостопанското замърсяване, свързано с пластмасови опаковки, е неизвестен.

Няколко милиона тона фталати се използват годишно в света като пластификатори при производството на пластмаси и други изделия. Пластификаторите с най-голямо значение са DEHP, DINP и DIDP, които по данни от 2003 г. са представлявали над 75% от общото европейско потребление на фталати и надвишават по количество 1 милион тона [89,112]. Други разпространени фталати са DMP, DEP, DiBP, DnBP и BBP. Най-често използваният фталат е DEHP, предимно за омекотяване и повишаване на гъвкавостта на PVC за медицинското оборудване (пакети и маркучи за интравенозно кръвопреливане), опаковки за храни, общоупотребими предмети за баня, някои видове подове и стени. Друг фталат - DBP, използван като омекотител за PVC, се открива в детски играчки, тръбопроводи, тапети, мебели, дъждобрани, лепило, лак за нокти и спрей за коса. Още един фталат - BBP е в широка употреба в подови настилки, бои, покрития, адхезивни формулации и печатарски мастила.

Фталатите с по-дълги въглеродородни вериги (DEHP, DiNP, DiDP и DPHP) предимно намират приложение при PVC полимери и като пластизали. Те могат да бъдат открити в строителни и конструкционни материали, кабели и проводници, подови настилки, дрехи, мебели, вътрешен автомобилен интериор, играчки и материали за контакт с храни. DEHP е преимуществено използван в продължение на много години, но постепенно е заменен от DiNP и DiDP/DPHP в повечето употреби. Днес, DiNP и DiDP – представляващи комплексна смес от различно разклонени алкилни вериги – съставляват около 60% от общото количество пластификатори в Европа [90].

also be found in electrical insulation, vinyl floorings, home furnishings, toys, garden hoses, carpet pads, shoes, rainwear, stationery and other.

In the European Union, the USA and Canada, a low molecular weight phthalates are gradually being replaced in many products with higher molecular. Their use still dominated to about 2010. By extending the carbon chain of the used phthalates are increasing their rigidity and stability. Aware of the potential environmental pollution and related health problems are introduced legislative provisions and more phthalate plasticizers from 2010 onwards are shifting from non-phthalate ones.

SOURCES AND EXPOSURE LEVELS

Phthalates are not chemically bonded to plastics derived of them or be released continuously into the air. They can penetrate everywhere in the environment [49,97], but they are not in high concentrations due to biodegradation processes, photodegradation, and anaerobic degradation. Higher levels are found in more urban areas and more in the indoor than in outdoor air. The contribution of phthalates exposure from the ambient air, the drinking water and the agricultural pollution, associated with plastic packaging, is unknown.

Several million tons of phthalates are used annually in the world as plasticizers for the manufacture of plastics and other products. The most important plasticizers are DEHP, DINP and DIDP, which according to data from 2003 accounted over 75% of total European phthalates consumption and exceed the amount of 1 million tonnes [89,112]. Other common phthalates are DMP, DEP, DiBP, DnBP and BBP. The most commonly used phthalate is DEHP, mainly for softening and increasing the flexibility of PVC for medical devices (tubing and packages for intravenous transfusions), food packaging items for bath, some floor and wall coverings. Another phthalate - DBP, used as a softener for PVC, can be found in toys, pipes, wallpaper, furnishings, raincoats, adhesives, nail polishes and hairsprays. Another one, BBP, is in wide use in floor coverings, paints, coatings, adhesive formulations and printing inks. More long-chain phthalates (DEHP, DiNP, DiDP and DPHP) are used primarily in PVC polymers and plastisols.

They can be found in building materials, cables and wires, flooring, clothing, furniture, automobile interiors, toys and food contact materials. DEHP has been mainly used for many years, but has gradually been replaced by DiNP and DiDP/DPHP in the majority of applications. Today, DiNP and DiDP - representing a complex mixture of different branched alkyl chains - accounted for around 60% of the total amount of plasticizers in Europe [90].

Phthalates with shorter hydrocarbon chains, such as DMP, DEP, BBP, DnBP and DiBP, are more often used in non-PVC applications such as personal care products, paints, adhesives, enteric-coated tablets in the pharmaceutical

Фталатите с по-къси въглеродородни вериги, като DMP, DEP, BBP, DnBP и DiBP, по-често се използват в не-PVC приложения, например продукти за лична грижа, бои, лепила, покрития на стомашно-устойчиви таблетки във фармацевтичната промишленост [22-25,59-66,98]. В Европа източниците на експозиция на най-разпространените 8 фталатни естери - DEHP, DINP, DIDP, DMP, DEP, DiBP, DnBP (представляващи над 75% от тоталното количество фталати в Европа) и BBP, са коментирани от Wormuth et al. [114]. В много случаи експозицията може да се дължи пряко или косвено на използването на потребителски продукти, съдържащи фталати или на освобождаване на фталатни остатъци.

Храна

Основен източник на експозиция на късоверижни фталати (предимно DEHP) са опаковките за храни [95]. През 2011 г. проучване в САЩ показва, че само след тридневна ограничаване на приема на пакетирани храни, концентрациите на DEHP в урината намаляват наполовина [92]. Други изследвания, в които участниците са били в продължение на 5 дни в изолация от пакетирани храни, включително и на вегетарианска диета, показват статистически значимо понижение в нивата на фталати в урината [58]. Значителни нива на DEHP и DBP са открити в приготвени храни както преди, така и след пакетиране, които са предлагани на деца чрез програми за училищно хранене [12].

Ограничените налични данни показват, че хранителният прием обикновено представлява основният път на експозиция на фталати [109]. Фталати са намерени във всички видове храни и поради липофилния им характер, преимуществено в храни, съдържащи мазнини (млечни продукти, риба, месо, и масла) [21,31-33,42,85, 91,101,113]. Във всички възрастови групи приемът с храна се оценява като най-доминиращият път за експозиция на DEHP: над 90% при деца, подрастващи и възрастни, и приблизително 50% при кърмачета и малки деца [111]. Храните се считат за най-важният източник на експозиция на високо молекулни фталати за общата популация, поради използването на пластмаси като опаковъчни материали и в оборудването в хранително-вкусовата промишленост [115]. Замърсяване може да настъпи по време на преработката, транспорт, опаковане и съхранение. Поради присъствието на фталати във всички групи храни [8,11-15,47,75,82,103], при кърмачетата кърмата е допълнителен източник [45,73,83]. Експозицията на фталати чрез поглъщане се оценява на 0.25 mg/day. Открита е и пряка зависимост между относително високи нива на фталати в някои мазни храни и уплътненията на Туист-оф капачки [29].

Измерими нива на DEHP са намерени в човешката мастна тъкан при голяма част от популацията в САЩ. Според проучване на Stanley [99] в 31% от 46 проби човешка мастна тъкан се определят откриваеми нива на DEHP. След постъпване с диетата DEHP се превръща от чревните липази до MEHP, който след това преимуществено се абсорбира. Данни от Koch и съавт. (2006) [69] и Fromme и съавт. (2007) [43] посочват хранителните продукти

industry [22-25, 59-66,98]. The sources of the exposure to the most common phthalate esters - DEHP, DINP, DIDP, DMP, DEP, DiBP, DnBP (representing over 75% of the total amount of phthalates in Europe) and BBP, are discussed by Wormuth et al. [114]. In many cases, exposure can be attributed directly or indirectly to the use of consumer products containing phthalates or release of residues of phthalates.

Foods

The main source of exposure to short-chain phthalates (mainly DEHP) are food packagings [95]. In 2011 U.S. study showed that after only three days of limiting the intake of packaged foods, concentrations of DEHP in urine reduced by half [92]. Other studies in which participants were five days in isolation from packaged foods, including vegetarian diet showed a statistically significant decrease in the phthalate levels in the urine [58]. Significant levels of DEHP and DBP were found in cooked foods, both before and after packaging, which have been offered to children through the school feeding programs [12].

The limited available data indicate that food intake is usually a major source of exposure to phthalates [109]. Phthalates are found in all types of food, mainly in fatty foods (dairy, fish, meat, and oils) due to their lipophilic nature [21,31-33,42,85, 91,101,113]. Food intake was assessed as the most dominant pathway of exposure to DEHP in all age groups: 90% in children, adolescents and adults, and approximately 50% in infants and young children [111]. Foods are considered the most important source of exposure to high molecular phthalates in the general population due to using of plastics as packaging materials and the food industry equipment [115]. Contamination can occur during the processing, transport, packaging and storage. Due to the presence of phthalates in all food groups [8,11-15,47,75,82,103] infant milk is an additional source [45,73,83]. Exposure to phthalates by ingestion is estimated to be 0.25 mg / day. Direct correlation between relatively high levels of phthalates in some fatty foods and seals Twist-off caps [29] was also established.

Quantifiable levels of DEHP have been found in human adipose tissue of a large part of the population in the USA. According Stanley [99], in 31% of the 46 samples of human fat tissue is determined detectable levels of DEHP. According to Stanley's study [99] in 31% of 46 samples of human fat have been determined detectable levels of DEHP. After receiving of DEHP through the diet, it is converted to MEHP by intestinal lipases and then predominantly absorbed. Data supplied by Koch et al., 2006 [69] and Fromme et al., 2007 [43] indicate that food is the major source of exposure to long-chain phthalates such as DEHP. The hypothesis that the majority of the exposure of the phthalates is from dietary origin was tested by Koch et al. [70] on the volunteers who received only the mineral water for 48 hours. The

като основни източници на експозиция на дълговерижни фталати, като DEHP. Хипотезата, че по-голямата част от експозицията на фталати е от хранителен произход, е изследвана от Koch и съавт. [70] върху доброволци, приемащи само минерална вода в продължение на 48 часа. Проби от урина преди, по време и след периода на гладуване показват, че се отделят специфични метаболити на DEHP, DINP, DNBП, DIBP и BBP в урината и количеството им се изменя с течение на времето. Нивата на метаболитите на DEHP и DINP в урината рязко се понижава до много ниски стойности в рамките на първите 24 часа и се задържат през втория ден. Това елиминиране е сходно с поведението на метаболитите на DEHP и DINP след единична перорална доза при проучванията върху човешкия метаболизъм.

За разлика от фталатите с дълги вериги, храната не е единствен източник за експозиция при късоверижните DNBП, DIBP и BBP. Някои пикове на нивата в екскрементите по време на период на гладуване, напр. след 36 и 48 часа, са свързани с други източници. Предполага се, че тези други източници са външни [54]. BBP се открива само в 10% от хранителните продукти. Установено е, че количеството на фталатите, намерени в храните, зависи от първоначалното замърсяване на съставките, използвани в производството на храните, технологиите за производство на хранителните продукти, периода на съхранение (време на контакт с опаковъчни материали), температурата, съдържанието на мазнини в храните, както и вида на опаковъчния материал.

Фактор, който може значително да увеличи фталатните концентрации в животински тъкани и, впоследствие, в храните, е съдържанието на мазнини. Jarošová et al. (1999) [56] изследва разпределението и кумулирането на фталати в тъканите на прасета и пилета след орално приложение на високи дози на DEHP и DBP и установява, че фталатите са разпространени главно в тъканите с високо съдържание на мазнини (подкожна мастна мускулна тъкан на свине, кожа и подкожни мазнини на пилета).

Липофилният характер на фталатите се проявява и чрез откриване на значителни концентрации в мляко и млечни продукти. Докато концентрацията на DEHP във водните проби варира от 0.49 µg/L (дейонизирана вода) до 9.78 µg/L (минерална вода в стъклени бутилки с метални капачки и PVC уплътнения), Prokúpková et al., 2002 [90] съобщават за количества на общи фталати между 0.06 и 0.32 mg/kg (от които DEHP < 0.01-0.09 µg/kg) в събраните проби от мляко и 19.00 µg/kg в проби високомаслена сметана (DEHP макс. 2.70 mg/kg). Най-висока е намерената концентрация в сирене (114 mg/kg общи фталати, 17 mg/kg DEHP). Високи концентрации на фталати в Япония са открити в дребни разфасовки обяд, за които като източник са установени еднократни PVC ръкавици. След забрана на използването им през 2001 г., нивото на фталати в храните спада средно до 4% от намерените стойности преди забраната [102].

Нивата на фталати са особено внимателно мониторирани от Petersen и Breindahl (2000) [86] в храни за бебета и кърмачета, предлагани на пазара в Дания. Откритан е поне

urine samples before, during and after the period of the fasting indicate that the specific metabolites of DEHP, DINP, DNBП, DIBP and BBP are excreted in the urine, and their amount varies over time. The levels for the metabolites of DEHP and DINP in the urine fell sharply to very low values within the first 24 hours and remained at these levels during the second day. This elimination is similar to the behavior of the metabolites of DEHP and DINP in studies of human metabolism by administration of a single oral dose.

Unlike the long-chain phthalates, food is not the only source of exposure to the short-chain ones - DNBП, DIBP and BBP. Some abrupt jumps in the levels of metabolites in the faeces during the period of fasting of the volunteers (for example, after 36 and 48 hours), are possibly caused by the receipt of the phthalates from other sources. It is assumed that these other sources are external [54]. BBP was only found in 10% of food products. It is established that the amount of phthalates, found in food, depends on the initial contamination of the ingredients used in the production of food production processes, the period of storage (time of contact with the packing material), the temperature of storage, the fat content and the type of packaging material.

The fat content is a factor that can significantly affect on increasing the phthalate concentrations in animal tissues and subsequently, in food. Jarošová et al. (1999) [56] have studied the distribution and the accumulation of the phthalates in the tissues of pigs and chickens after oral administration of high doses of DEHP and DBP. They found that phthalates are distributed mainly in high fatty tissues (subcutaneous adipose tissues of the muscles of pigs, skin and subcutaneous fat of poultry).

The lipophilic nature of the phthalates is manifested by detection of significant concentrations in milk and milk products. While the concentration of DEHP in water samples ranged from 0.49 µg/L (deionized water) to 9.78 µg/L (mineral water in glass bottles with metallic caps and PVC gaskets), Prokúpková et al., 2002 [90] reported amounts of common phthalates between 0.06 and 0.32 mg/kg (DEHP < 0.01-0.09 µg/kg) in milk samples and 19.00 µg/kg in high fat cream samples (DEHP max. 2.70 mg/kg). The highest concentration has been measured in the cheese (114 mg/kg total phthalates, 17 mg/kg DEHP). The Japanese have been found high concentrations of phthalates in small packs lunch. As a source were established PVC disposable gloves. After the ban in 2001 on the use of PVC gloves, the level of phthalates in food dropped to about 4% of the values determined values before the ban [102].

The phthalates levels have been especially closely monitored by Petersen and Breindahl (2000) [86] in foods for infants and toddlers, available on the market in Denmark. It has been detected at least one of the phthalates DBP, BBP and DEHP in almost 50% of the baby food samples, but at concentrations far below the levels of TDI.

един от фталатите DBP, BBP или DEHP, в почти 50 % от пробите бебешки храни, но при концентрации много под нивата от TDI. Balafas et al. (1999) [5] са определили съдържание на фталати в материали от опаковки за храни в диапазона 5-8160 µg/g. Най-често се среща DEHP (2-7058 µg/g), а също DBP и BBP. Най-високи концентрации на фталати са открити в опаковки от полиетилен и съдържащи печатна етикетировка. Предполага се, че печатарските мастила са основният източник на замърсяването на храните с фталати.

Дневният прием от фталати, оценен на база метаболитните концентрации в урината в 36 японски доброволци, е сравнен с очакваните дневни приеми от въздух и диета [54]. Установените стойности за DEHP и BBP са сходни с изчисленията на база външна експозиция. От друга страна, експозициите за DMP, DEP и DNBP чрез диетата и въздуха са под половината от изчисленията на база екскреция на уринарния метаболит. Това потвърждава, че в Япония експозицията на дълговерижните DEHP и BBP произтича преимуществено от храната, но за фталатите с къса верига DMP, DEP и DNBP има допълнителни пътища на експозиция, напр. продукти за лична грижа.

Продукти за лична грижа и козметика

Редица проучвания са фокусирани върху експозиция на фталати в общата популация, произтичаща от допълнителни източници, основно козметични продукти, продукти за лична грижа и други общоупотребими предмети (дрехи, винилови ръкавици и т.н.) [17,50,57,93].

Фталати се съдържат в козметиката - лакове и гелове за коса, лак за нокти, дезодоранти, парфюми, сапуни, шампоани, ароматизатори за въздух, където често са посочени като "аромат" в списъците с парфюмни съставки. Duty et al. [17] изследват връзката между употребата на продукти за лична грижа и експозицията на няколко фталати (DMP, DEP, DNBP, BBP и DEHP), анализирайки съответните метаболити в урината. Употребата на одеколон и афтершейв статистически значимо корелира с по-високи нива на моноестерът на DEP в урина. Открита е връзка между броя на едновременно използваните различни видове продукти за лична грижа и концентрация на метаболита на DEP в урина.

Adibi et al. [2] установяват статистически значими корелации между концентрациите във въздуха на DEP, DNBP и BBP и уринарните нива на съответните моноестерни метаболити в 25 бременни жени от Ню Йорк, докато за DEHP отсъства такава корелация. Becker et al. [6] изследват връзката между уринарните нива на метаболит на DEHP в 239 германски деца и концентрациите на DEHP в проби домашен прах. Въпреки че анализите на домашния прах посочват високи нива на замърсяване с фталати, не се доказва статистически значима корелация с нивата на метаболитите в урината. Това потвърждава заключенията на Koch et al. [70] и Fromme et al. [44], че основният източник на експониране на дълговерижни фталати (DEHP и DINP) е чрез хранителните продукти, докато при по-късоверижните (DNBP, DIBP и BBP) със същото или дори по-голямо значение са други източници, намиращи се в непосредствена близост до хранителните продукти. При

Balafas et al. (1999) [5] have been determined content of phthalates in food contact materials in the range 5-8160 µg/g. The most common is DEHP (2-7058 µg / g), but DBP and BBP, too. The highest concentrations of phthalates were found in polyethylene packaging having printed labeling. It is assumed that printing inks have been the main source of phthalates contamination.

The daily intake of phthalates assessed on the basis of metabolic urinary concentrations in 36 Japanese volunteers was compared with the estimated daily intakes by air and by diet [54]. The established values for DEHP and BBP correspond to those calculated on the basis of external exposure. On the other hand, exposure to the DMP, DEP DNBP and through diet and distance are less than half of the calculated ones based on the excretion of urinary metabolite. This confirms that in Japan the exposure to long-chain DEHP and BBP derives primarily from food, but there are additional exposure pathways, as personal care products, that form the exposure to short-chain phthalates DMP, DEP and DNBP.

Personal care products and cosmetics:

A number of studies have focused on exposure to phthalates in the general population resulting from additional sources, mainly cosmetics, personal care products and other objects in General Use (clothing, vinyl gloves, etc.) [17,50,57,93].

A number of cosmetic products contain phthalates - hair sprays and hair gels, nail polish, deodorants, perfumes, soaps, shampoos, air fresheners, where the phthalates are often labeled as "fragrance" on the lists of ingredients. Duty et al. [17] analyzed the corresponding metabolites in urine, to explore the relationship between the use of personal care products and exposure to several phthalates (DMP, DEP, DNBP, BBP and DEHP). The use of eau de cologne and aftershave statistically significantly correlated with higher levels of the monoester of the DEP in the urine. Relationship between the number of simultaneously used different types of products for personal care and concentration of metabolites of DEP in urine is demonstrated.

Adibi et al. [2] found statistically significant correlations between the airborne concentrations of DEP, DNBP and BBP and the urinary levels of the corresponding monoester metabolites in 25 pregnant women in New York, while such a correlation is absent for DEHP. Becker et al. [6] examined the relationship between urinary levels of metabolites of DEHP in 239 German children and concentrations of DEHP in house dust samples. Although in the house dust has been found high levels of phthalate contaminations, statistically significant correlation with the levels of relevant metabolites in urine has not been proven. These data confirms the findings of Koch et al. [70] and Fromme et al. [44], that the main source of exposure of the long-chain phthalates (DEHP and DINP) are via foodstuffs, while for the short-chain-phthalates (DNBP, DIBP and BBP) - other sources located in close

кърмачета и малки деца, поставяне в уста на играчки и други предмети, изработени от пластифициран PVC, може да доведе до допълнителен перорален прием на някои фталати [4, 25].

Wormuth et al. [114] **оценяват средния принос на различните източници** към експозицията при европейците. Във всички възрастови групи доминиращият път на експозиция е чрез храната: на DEHP - над 90% от общата експозиция при деца, юноши и възрастни; 50% при бебета и малки деца; на DNBP - между 40 % при тийнейджъри от женски пол и 90 % при възрастни мъже; на DIBP - 60% при кърмачета и малки деца и над 90% в другите възрастови групи. Висок принос на храната в общата експозиция имат дибутилфталатите (DNBP и DIBP). При другите два фталата с къса верига (DMP и DEP) приносът на храната към общата експозиция е оценен като нисък за всички възрастови групи.

За дълговерижните фталати (DINP и DIDP) Wormuth et al [114] посочват пътища на експозиция, различни от тези за DEHP. Това е донякъде изненадващо, тъй като тези фталати са заместители на DEHP в съвременните приложения. Затова Wormuth et al. [114] предполагат, че поради процеса на замяна е вероятно моделите на експозиция на DINP и DEHP да станат подобни в близко бъдеще и храната да се превърне в основен източник на експониране на DINP. DEHP е най-значителният фталат в околната среда, който принадлежи към групата на високомолекулните и дълговерижни фталати. DEHP се използва в множество потребителски продукти, особено тези, направени от гъвкав PVC. Поради неговата токсичност, използването му в предмети за поставяне в устата при никнене на млечни зъби и в играчки за малки деца до голяма степен е преустановено, но DEHP продължава да се използва в дрехи, играчки, хранителни контейнери, медицинско оборудване и в широк спектър строителни, битови и автомобилни продукти [49]. Оценките за експозиция на кърмачета от дъвчене на меки PVC играчки варират в широки граници, като неотдавна експозицията на DINP е оценена на 5.7 g/kg/day за деца на възраст 3-12 месеца [49].

Медикаменти и медицинско оборудване

Специфичен източник на висока експозиция на DEP или DNBP е приемът на медикаменти с ентерично покритие, които могат да съдържат до няколко милиграма от тези фталати [48]. След прием на такива медикаменти, метаболитните нива в урината са няколко пъти по-високи от тези за общата популация [48,51,96]. При пациенти е възможна висока експозиция на DEHP чрез медицински изделия от PVC - кръвни пакети, банки и тръбички [40,94,107]. При кърмачета, подложени на интензивно лечение [9, 69,107], са открити експозиции до няколко милиграма DEHP/kg/day. При пациенти на диализа и донори на кръв, е открита експозиция на DEHP, свързана с медицинските процедури [67,68,106]. Измерването на уринарните метаболити на DEHP е използвано от Monfort et al. [84] като скрининг мярка за незаконен кръвен допинг при спортисти. Използва се фактът, че повишението на

proximity to foodstuffs are just as or even more important. Putting toys and other articles of plasticised PVC in the mouth by infants and young children may lead to additional oral intake for them of certain phthalates [4, 25].

Wormuth et al. [114] **have evaluated the average contributions by the different sources** to exposure in Europeans. The dominant exposition pathway in all age groups is via food. This represents as follows: for DEHP - over 90% of the total exposure in children, adolescents and adults; 50% in infants and young children; for DNBP - 40% in adolescent girls and reaches 90% in adult men; for DIBP - 60% in infants and young children and more than 90% in other age groups. The largest contribution to the overall exposure via foods comes from two dibutyl phthalates - DNBP and DIBP. For the other two short-chain phthalates (DMP and DEP), the contribution to total exposure via foods is estimated to be low in all age groups.

Wormuth et al [114] indicate different exposure pathways for the long-chain phthalates (DINP and DIDP) from those for DEHP. This is somewhat surprising as these phthalates are substituents of DEHP in modern applications. That is why, Wormuth et al. [114] have suggested that due to the processes of replacement is likely the patterns of exposure to DINP and DEHP to become similar in the near future and probably the main source of exposure to DINP would be through food. DEHP, which belongs to the group of high molecular weight and long-chain phthalates, is the most significant in the environment. It is used in many consumer products, especially made of flexible PVC. Because of its toxicity, its use in production of articles intended to be placed in the mouth, teethingers for the babies and toys for toddlers have been halted but DEHP is still used in clothing, toys, food containers, medical equipment and in a wide range of construction items, household items and car products [49] Exposure estimates for infants chewing soft PVC toys vary widely. Recently, exposure to DINP was estimated at 5.7 g/kg/day for children aged 3-12 months [49].

Medicines and medical equipment

Specific sources of high exposure to DNBP or DEP is the intake of medications with an enteric coating, which may contain up to a few milligrams of these phthalates [48]. After the treatment with such medicaments, metabolite levels in urine are several times higher than those which are customary for the overall population [48,51,96]. In patients after some medical procedures, it is possible to discover increased exposure to DEHP as a result of the use of PVC medical devices - blood packets, banks and tubes [40,94,107]. In infants subject to intensive treatment [9,69,107] have been found exposures of up to several milligrams of DEHP/kg/day. In dialysis patients and blood donors was found exposure to DEHP, related to medical procedures [67,68,106]. The measurement of the urinary metabolites of DEHP was used by Monfort et al. [84] as screening for illegal blood doping in athletes. The method is based on the fact that an increase in the levels of phthalate metabolites in the urine may to serve

нивата им в урината може да послужи като индикатор за скорошно преливане на кръв, което е трудно да се открие с друго. Медицински процедури, които могат да доведат до най-високи дози на DEHP при деца, са хемодиализа, кръвопреливане и др. [98]. В момента DEHP е единственият фталат, използван като пластификатор в медицински изделия от PVC [112].

Замърсяване на водите

Многобройни изследвания, проведени след 1980 г., документират присъствието на фталати в седиментите и повърхностните води на Европа и САЩ, включително в екосистемата на Големите езера. През 1990 г. DEHP, DBP и DNOP са открити във Форт Ери и Ниагара (в ng/L или g/L концентрации) [15]. DEHP и DBP са открити в отпадъчната вода от нефтохимически заводи по протежение на река Сент Клер [75]. BBP, DNOP и DBP са доказани в седиментите на река Детройт [31]. Рибата от Голямо езеро в САЩ и пристанищата са замърсени с DEHP и DBP [47]. Проби от подземни води от 17 източника в Ианхянг в Китай са анализирани за 16 фталати през 2007 г. Резултатите са показали поне един и дори няколко фталати във всички проби, като общото им съдържание варира от 80.12 до 1882.18 ng/L. Преобладават четири: DIBP, DBP, BEEP и DEHP. Концентрациите на DIBP, DBP и DEHP са пряко свързани с притока на води от реките Яндзъ, Ханянг и езерото Хонгху, както и с употребите на фталати в съответните региони [117].

От района на Загреб през 1998 г. са изследвани общо 96 проби от подземни, течащи повърхностни и питейни води за съдържание на DMP, DEP, DBP, BBP, DEHP и DNOP. Откриват се един или повече фталати в 93 от 96-те водни проби (97%) при концентрации в диапазона от 0.005 до 18.157 g/L, със средна стойност 4.879 g/L. В питейната вода фталати са открити в 7 от 9 проби (78%), със средна концентрация 0.887 g/L, [26-28,76]. DEHP е най-често откриваният фталат - в 78 от пробите (81%) [82].

Замърсяване на почвата и въздуха

Основната причина за присъствие на фталати в почвата е депонирането на производствени и битови отпадъци. Битовите отпадъци са източник на по-голямата част от фталатите, тъй като съдържат пластмасови опаковки. Индустрията също допринася за замърсяване на почвата. Миграцията и отлагането на различните видове фталати след освобождаването им в околната среда е различна, в зависимост от тяхната разтворимост във вода и други физически характеристики, пряко свързани с конкретните химични структури. От депа с отпадъци, например DEHP, има тенденция да се свързва с почвата и не мигрира далеч от мястото на депониране. Извлекът от депо може да варира от под 0.01 до 150 ppt DEHP [10]. В присъствието на разтворители, липиди или други хидрофобни съединения, разтворимостта на фталатите от депата в подземните и повърхностните води нараства. Концентрации във въздуха от порядъка на ng/m³ са измерени в отдалечени от депата райони [46].

as an indicator of recent blood transfusion, which is difficult to detect by other means. Hemodialysis, blood transfusions and other medical procedures can lead to the high doses of DEHP in children due to their lower weight [98]. Currently DEHP is the only phthalate used as a plasticizer in medical devices of PVC [112].

Water pollution

Numerous studies conducted since 1980, have documented the presence of phthalates in sediment and surface waters of the U.S. and Europe, including ecosystem Basin Great Lakes. In 1990, DEHP, DBP and DNOP were found in Fort Erie and Niagara (in ng/L or g/L concentrations) [15]. DEHP and DBP were found in wastewater from Petrochemical Refineries along the St. Clair River [75]. BBP, DNOP and DBP were established in the sediments of the Detroit River [31]. In USA Great Lake fish and some ports are contaminated with DEHP and DBP [47]. Groundwater samples from 17 sources in Yianghan, China, were analyzed for 16 phthalates in 2007. The results have shown at least one or even several phthalates in all samples, and their total content ranging from 80.12 to 1882.18 ng/L. Prevalents are four of them: DIBP, DBP, BEEP and DEHP. Concentrations of DIBP, DBP and DEHP were directly related to the tributaries of waters from the Yangtze River, Hanjiang River and Honghu Lake, as well as with the use of phthalates in the regions concerned [117].

In 1998 in the Zagreb area were tested a total of 96 samples of groundwater, stream water, surface water and drinking water for the content of DMP, DEP, DBP, BBP, DEHP and DNOP. One or more phthalates were detected in 93 of the 96 water samples (97%) at concentrations ranging from 0.005 to 18.157 g/L, with a mean of 4.879 g/L. In drinking water phthalates were found in 7 of 9 samples (78%) with a mean concentration of 0.887 g/L [26-28,76]. The most frequently detected was DEHP - in 78 samples (81%) [82].

Pollution of soil and air

The main reason for the presence of phthalates in soil is the landfill of industrial and household waste. Domestic waste is the source of the most of phthalates because they contain plastic packaging. The industry also contributes to soil contamination. Migration and deposition of different types of phthalates after their release into the environment is different depending on their solubility in water and other physical characteristics associated with specific chemical structures. From landfills DEHP, for example tends to bind to soil and does not migrate away from the site of deposition. The extract from the depot might vary from less than 0.01 to 150 ppt DEHP [10]. In the presence of solvents, lipids, or other hydrophobic compounds, the solubility of the phthalates from landfills in ground and surface waters increases. Airborne concentrations of remote areas of the landfills were measured in the range of ng/m³ [46].

Затворени помещения

Друг основен източник на експозиция на фталати е въздухът в затворени помещения - нови подови и стенни покрития (до 0.2-0.3 mg DEHP/m³ в стаи с прясно инсталирани подови настилки), материали за автомобили [105]. Някои фталати (DBP, BBP и DEP) могат да допринесат значително към експозицията чрез вдишване [1]. Появата на астма при деца и респираторни заболявания се свързват с метаболити на два високомолекулни фталата (DINP и DIDP), присъстващи във въздуха на затворени помещения [7].

Лабораторно оборудване

Фталатите са разпространени навсякъде в околната среда. Въздухът в лабораторията, оборудването, използвано за събиране и съхранение на проби, пробоподготовка и анализ за нивата на фталати могат да бъдат замърсени. След 1980 г. в много публикувани доклади се отбелязва, че това явление е повсеместно и се изисква предприемане на превантивни мерки за избягване на лабораторното замърсяване [103]. То е причина и за основните аналитични трудности при високочувствителните инструментални методи за анализ на фталати.

ТОКСИЧНИ ЕФЕКТИ. АБСОРБЦИЯ, РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ И МЕТАБОЛИЗЪМ

Основните суровини за производство на фталати са фталатен анхидрид и различни фталатни естери. Предимно остри токсични ефекти на фталатния анхидрид са свързани с дразнещите свойства върху кожата, очите и лигавиците, носоглътката и респираторния тракт [3]. В зависимост от специфичните фталатни естери, се използват различни алкохоли (от метанол до тридеканол, с права или разклонена верига), които им придават различни физични и химични свойства според предназначението, но и различна степен на токсичност. Най-общо системната остра токсичност нараства при алифатните алкохоли с удължаване на въглеродната верига, достига максимум и спада параболно до понижаване на разтворимостта. Несатурираните алкохоли са по-токсични от сатурираните, а тези с разклонени въглеродни вериги са по-токсични от тези с прави въглеродни вериги.

До момента няма комплексна и окончателна токсикологична оценка, но независимо от това, фталатите са предполагаеми причинители на здравословни проблеми. Острата токсичност на фталатите е много ниска (LD50 1-30 g/kg); но субхроничните и хроничните токсични ефекти на фталатите и техните метаболити са значими. Токсикологичните изследвания са фокусирани върху техните канцерогенни, тератогенни и ендокринни въздействия. Някои фталати показват репродуктивна и тератогенна токсичност при опити с животни. Проучванията върху токсичността на фталатите при животни повдигат въпроси относно възможните ефекти върху човешкото здраве.

Връзката доза-отговор при фталатите е трудно да се оцени. В Европа има стойности за поносим дневен прием (TDI) само за някои фталати, като DEHP - 50 mg/kg bw;

Indoors

Another major source of exposure to phthalates is indoor air - new flooring and wall coverings, new car interiors (up to 0.2-0.3 mg DEHP/m³ in rooms with freshly installed flooring) [105]. Some phthalates (DBP, BBP and DEP) can significantly contribute to inhalation exposure [1]. The occurrence of asthma and increased respiratory diseases in children are associated with metabolites of the two phthalates (DINP and DIDP, both high molecular) present in the indoor air [7].

Laboratory equipment

Phthalates are ubiquitous in the environment. The air in the laboratory, the equipment used for collection, storage, samples preparation and analysis of the levels of phthalates may be contaminated. After 1980 many published reports noted that this phenomenon is ubiquitous and to take precautions to avoid laboratory contamination are required [103]. This phenomenon is the main reason for the difficulties in highly sensitive analytical instrumental methods for analysis of phthalates.

TOXIC EFFECTS. ABSORPTION, DISTRIBUTION, METABOLISM

The main chemicals for the production of phthalates are phthalate anhydride and various phthalate esters. Mostly acute toxic effects of phthalate anhydride are associated with irritant properties on skin, eyes and mucous membranes, respiratory tract and nasopharynx [3]. Depending on the specific phthalate esters, can be used a variety of alcohols (methanol to tridecanol, linear or branched chain), which give them a variety of physical and chemical properties according to the intended use but also a different toxicity. The systemic acute toxicity increases with extension of the carbon chain of the aliphatic alcohols, reaches a maximum and then parabolically decreases due to the reducing of solubility. In general, unsaturated alcohols are less toxic than for saturated while those of branched carbon chains are more toxic than those having a straight carbon chain.

Currently there is no integrated and definitive toxicological evaluation of the phthalates, but nevertheless, they are designated as supposed causes of health problems. The acute toxicity of the phthalates is very low (LD50 1 - 30 g/kg); but subchronic and chronic toxic effects of the phthalates and their metabolites are significant. Toxicological studies have focused on their carcinogenic, teratogenic and endocrine effects. Some phthalates have shown reproductive and teratogenic toxicity in animal studies. Studies on the toxicity of the phthalates in animal studies raise questions about the possible toxic effects on human health.

There are difficulties in assessing the dose-response relationship for phthalates. In Europe there are values for a tolerable daily intake (TDI) for only some phthalates, as DEHP - 50 mg/kg bw; DBP - 10 mg/kg bw; BBP - 500

DBP - 10 mg/kg bw); BBP - 500 mg/kg bw [76].

Фталатите не са ковалентно свързани с молекулите на пластмасата и лесно се отделят чрез процесите на пряко освобождаване, миграция, изпаряване, излугване и абразия [112]. Това се явява предпоставка за проникване в организма по различни пътища - поглъщане, вдишване и дермална абсорбция и дори интравенозно.

Абсорбцията и разпределението на фталатите са изследвани подробно при хора и лабораторни животни. След като се абсорбират в тялото, фталатите бързо хидролизират до съответните моноестери и метаболитите се екскретират с урината и фекалиите. Те не биоаккумулират. Метаболизмът е качествено сходен при бозайниците и позволява проучванията върху животни да бъдат полезни за изясняване на последиците от експозицията на хора. Способността на организмите да метаболизират фталати е свързана с възрастта и зависи от основния здравен статус по начини, които не са добре изучени [72]. Във всички изследвани организми метаболизмът е бърз и елиминацията настъпва в рамките на часове, с пълно отделяне до един - два дни [71].

В храносмилателния тракт диестерът бързо се разцепва на моноестери, които се считат за носители на токсичните ефекти. Моноестерите могат допълнително да се разкъсват, за да образуват ортофосфат. Диалкилфталатите с дълги странични вериги (над C4) са обект на оксидативен метаболизъм. Могат да се екскретират различни метаболити - както свободни, така и конюгирани с глюкуронова киселина [96]. Диалкилфталатите с по-ниско молекулно тегло и техните метаболити се екскретират с урината. Тези със средно и високо молекулно тегло, като DEHP и DINP, се отделят и с урината, и с фекалиите. Редица o-DAP-метаболити са открити в биологични течности - урина, жлъчка, фекалии, кръв, мляко и слюнка. Моноестерите са най-разпространените метаболити на фталатите с по-ниско молекулно тегло, а окислителните метаболити са най-разпространените метаболити на фталатите с по-високо молекулно тегло и са предпочитани биомаркери за DINP и DEHP. Според Koch et al., 2005, 2006 [67-69] най-общата метаболитна схема включва разцепване на фталата до първичен метаболит - моноестер MEHP, който метаболизира чрез различни окислителни реакции до вторични метаболити моно(2-етил-5-хидроксихексил)фталат (5OH-MEHP) и моно(2-етил-5-оксо-хексил)фталат (5-оксо-MEHP) [116].

След перорално приложение, по-голямата част от дозата DEHP се абсорбира като моноестер MEHP. Очакваната експозиция при хора се оценява около 4.30 µg DEHP/kg/day, но някои групи от населението могат да имат значително по-голяма експозиция, произтичаща от употребата на пластифицирани медицински устройства [88]. MEHP се образува също от естерази в тялото след интравенозно приложение и е обект на обширния оксидативен метаболизъм от Цитохром P450 системата [53]. Ензимите, които разграждат DEHP в MEHP се намират главно в червата, също в черния дроб, бъбреците, белите дробове, панкреаса и плазмата. Тъй като превръщането на DEHP до MEHP протича предимно в стомашно-чревния тракт, експозицията на DEHP чрез поглъщане е по-опасна от интравенозната експозиция, която до голяма степен заобикаля

mg/kg bw [76].

Phthalates are not covalently bonded to the molecules of the plastic material, and they may easily be released into the environment through the processes of migration, evaporation, leaching and abrasion [112]. This is a prerequisite for entering into the human body in different pathways - ingestion, inhalation and dermal absorption and even intravenously.

Absorption and distribution of phthalates have been studied extensively in humans and laboratory animals. After the phthalates are absorbed into the body, they are rapidly hydrolysed to the corresponding monoesters and then the metabolites are excreted through the urine and the faeces. They do not bioaccumulate. Metabolism is qualitatively similar in mammals. This fact allows animal studies to be used to clarify the consequences of exposure to phthalates in humans. The body's ability to metabolise phthalates is age-related and depend on the basic health status in ways that are not fully studied [72]. In all studied organisms, metabolism is fast and elimination takes place within hours, with the full elimination within one - two days [71].

In the gastrointestinal tract diester quickly cleaved to monoesters, which are considered to be responsible for the toxic effects. The monoesters can be further decomposed to orthophosphate. Dialkyl phthalates with long side chains (over C4), are subject to oxidative metabolism prior to excretion. Excreted metabolites can be both free and conjugated with glucuronic acid [96]. Dialkyl phthalates with a lower molecular weight and their metabolites are excreted in the urine. Those with middle and high molecular weight, DEHP and DINP, and are excreted in the urine and the faeces. A number of o-DAP-metabolites were detected in biological fluids - urine, bile, feces, blood, milk and saliva. The monoesters are the most prevalent metabolites of the phthalates with a lower molecular weight, while the oxidative metabolites are the most common metabolites of phthalates of higher molecular weight. The second ones are preferred biomarkers for DINP and DEHP. According to Koch et al., 2005, 2006 [67-69], the most common metabolic pathway involves cleavage of the phthalates to primary metabolite - monoester MEHP, which metabolises via various oxidation reactions to secondary metabolites mono (2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate (5OH-MEHP) and mono (2-ethyl-5-oxo-hexyl) phthalate (5-oxo-MEHP) [116].

After oral administration of DEHP, the bulk is absorbed by monoester MEHP. The expected human exposure is estimated around 4.30 µg DEHP / kg / day, but some groups of the population may have significantly greater exposure resulting from the use of plasticized medical devices [88]. MEHP is formed also by esterases in the body after intravenous administration, and it is the object of the extensive oxidative metabolism by the cytochrome P450 system [53]. The enzymes that degrade

чревния тракт. МЕНР не е единствен метаболит на ДЕНР. Много от известните други вторични метаболити не са изследвани за токсичност.

ДЕНР причинява токсичност при животни в редица органи и системи: черен дроб, репродуктивни органи при двата пола, сърце, бели дробове, бъбреци, върху развитието на ембриона и плода.

Токсичните въздействия при ниски дози на експозиция, които са от най-голямо значение за хората, засягат черния дроб и тестисите. Данните за хора са много ограничени. Разчита се основно на проучвания при животни и на сходството в метаболизма.

Известно е, че фталатите проявяват своята токсичност още в пренаталния период. Някои ефекти включват деформации на репродуктивните органи (хипоспадия, крипторхизъм), намалено аногенитално разстояние, въздействие върху плодовитостта и бременността, намалено тегло на репродуктивните органи, нарушение във функционирането на тестисите, въздействие върху организацията и функционирането на зародишните клетки и сперматогониалните стволови клетки [16,41,60-66;100].

При проучвания върху животни, фталатите са идентифицирани като EDP (endocrine disrupting chemicals) най-вече заради тяхното въздействие върху мъжката репродуктивна система [41]. Установени са широк спектър от въздействия при индивиди от мъжки пол, наречени с общото название „фталатен синдром“, който включва безплодие, намален брой сперматозоиди, крипторхизъм (непускане на тестисите), хипоспадия (малформации на пениса, в която уретрата не се отваря на върха на органа) и други малформации на репродуктивните органи.

Във връзка с тези констатации през 2000 г. е свикана работна група в рамките на Националната токсикологична програма (NTP) за оценка на наличните експериментални доказателства за въздействието на фталатите от заобикалящата среда върху репродуктивността и определяне степента на експозиция на човека. В заключение се изтъква „загриженост“ за възможни експозиции към най-често срещания фталат ДЕНР при здрави бебета, и „сериозна загриженост“ за експозиции при болни бебета, поради потенциалното извличане от медицинско оборудване [62]. Обсъжда се и проблемът с наличие на фталати в козметични продукти и общоупотребими предмети, особено предназначени за бебета и малки деца [62].

ДЕНР се определя като ендокринен разрушител при хора, който причинява намаляване подвижността на сперматозоидите и увреждане на хроматина, предизвиква нарушения в развитието на плода и зародишните клетки, нарушаване в развитието на Лайдиговите клетки и нивата на тестостерон, намаляване на аногенитално разстояние (AGD) и има потенциала да промени андрогенчувствителното мозъчно развитие при хора [84,100]. Проучване при млади момичета показва възможна връзка между преждевременно развитие на рак на гърдата и ранна експозиция на фталати [14]. Изследване при жени свързва съкращаване срока на бременността с експозиция на фталати [74]. Средната гестационна възраст при раждане е значително по-кратка при 65 новородени с откриваемо съдържание на основния фта-

MEHP into DEHP are mainly in the intestines, but also in the liver, kidney, lung, pancreas and plasma. Since the transformation of DEHP to MEHP occurs predominantly in the gastrointestinal tract, the exposure of DEHP by ingestion is more dangerous than the intravenous exposure, which largely surrounds the intestinal tract. MEHP is not the only metabolite of DEHP. A large part of other known secondary metabolites not been studied for toxicity.

DEHP causes toxicity in animals in a number of organs and systems: liver, reproductive organs in both genders, heart, lungs, kidneys, to the developing embryo and fetus.

The toxic effects in low exposure levels, which are of most concern to the people affect the liver and testicles. Human data are very limited. Basing on animal studies, the similarity in the metabolism is applied.

It is known that phthalates are proving their toxicity even in the prenatal period. Some effects include malformations of reproductive organs (hypospadias, cryptorchidism), decreased anogenital distance, impact on fertility and pregnancy, decreased weight of reproductive organs, disruption testes, impact on the organization and functioning of the germ cells and spermatogonial stem cells [16,41,60-66;100].

In animal studies, phthalates have been identified as EDP (endocrine disrupting chemicals) mainly because of their effects on the male reproductive system [41]. Wide range of impacts were detected in males, called by the name “phthalate syndrome.” It includes infertility, decreased sperm counts, cryptorchidism, hypospadias and other malformations of the reproductive organs.

In connection with these findings in 2000 was called a working group within the National Toxicology Program (NTP) for the assessment of the available experimental evidence on the effects of phthalates from the environment on reproduction and determining the extent of human exposure. In conclusion was highlighted “concern” about possible exposures to the most common phthalate DEHP in healthy babies, and “serious concern” about exposures in sick newborns due to potential migration from medical equipment [62]. It is also discussed the problem of the presence of phthalates in cosmetics and General Use items, especially for infants and young children [62].

DEHP is defined as endocrine disrupter in humans, which causes a reduction in motility of spermatozoa and the chromatin damage, induces disorders in the fetus and the germ cells, disrupting the development of the Leydig cells of and the testosterone levels, reduced the anogenital distance (AGD) and has potential to change the development of the androgen-sensitive part of the brain in humans [84,100]. A study in young girls indicates possible correlation between the early development of breast cancer and early exposure of phthalates [14]. Study in women associated shortening of pregnancy and exposure to phthalates [74]. The average gestational age at childbirth

латен метаболит - МЕНР в мозъчен серум в сравнение с 19 новородени с отрицателно съдържание на МЕНР в-серума [74]. През 2005 г. новите проучвания са разгледани в същата работна група и отново е прието, че няма достатъчно доказателства за връзка между експозицията на фталати по време на бременност, в детството или в зряла възраст и отрицателните последствия върху здравето [59]. През 2005 г. Swan et al. [100] съобщават за връзка между фталатите и намалено аногенитално разстояние при бебета от мъжки пол, а Mendiola et al., 2011 [80] - за връзка с намалено количество сперма при млади мъже. Swan съобщава, че бебета на майки, изложени на високи нива на четири фталатни метаболита - MBP, MBzP, MEP и MiBP, имат по-ниски аногенитални индекси и е по-вероятно да имат малки гениталии и частично неспуснати тестиси [100]. Въпреки това не е било възможно да се изведе статистически значима корелация между нивата на метаболити на DEHP и аногениталното разстояние в това изследване.

Фталатите като репродуктивен токсин

Няма на разположение почти никакви данни за въздействието на фталатите върху репродуктивността при хората. Изследвания върху животни още от 40-те години на миналия век показват загуба на сперматогенезата при мъжки индивиди мишки и плъхове, инхибиране на гранулоза при естроген-продуциращите клетки при женски плъхове, както и развитие на тератогенни ефекти при пренатално експонирани гризачи. Тези аномалии са възникнали при високи дози на експозиция. В момента усилията са насочени към определяне на прага на експозиция при ниски дози, под който не се срещат странични ефекти върху репродуктивна токсичност при мъжки гризачи. Наличните данни за животни по отношение на репродуктивната токсичност на определени фталати могат да бъдат от значение за хора. Допълнително потвърждение идва от проучвания, изследващи връзката между експонирането на фталати и различни здравни последствия. При възрастни мъже е докладвана обратна връзка между експозиция на някои фталати, измерени като техните уринарни нива на фталатни метаболити, и качеството на спермата, оценена чрез концентрация на спермата и подвижност и честота на увреждане на ДНК в сперматозоидите [19,20,110]. Промените в нивата на репродуктивните хормони са в съответствие с промените в уринарните нива на фталати, въпреки някои противоречиви резултати и някои неочаквани модели на изменение на нивата на някои хормони [18,79]. В друго проучване, уринарните концентрации на четири фталатни метаболити (моноестери на DEP, BBP, DBP и DiBP) при майките по време на бременност са обратнопропорционално свързани с аногениталното разстояние при децата им от мъжки пол, оценено на възраст 2-36 месеца [100]. Достоверна обратна връзка между нивата на друг фталатен метаболит (монобутилестер) в амниотичната течност и аногениталното разстояние, само при новородени от женски пол, но не и от мъжки пол, е наблюдавана от друга група изследователи [52]. В допълнение, повишените концентрации на уринарните фталатни метаболити са свързани с понижение на хормона тироксин, продуциран от щитовидната жлеза, което предизвиква търсене на възможна връзка между експонирането на майките на фталати през времето на бре-

was significantly shorter in 65 infants having detectable levels of the main phthalate metabolite - MEHP in serum brain in comparison to 19 infants with negative MEHP content in serum [74]. In 2005 in the same working group are discussed latest research and again it was accepted that there is not enough evidence of a relation between exposure to phthalates during pregnancy, in childhood or in adulthood and the negative effects on the human health [59]. In 2005, Swan et al. [100] reported for relationship between phthalates and reduced anogenital distance in baby boys and Mendiola et al., 2011 [80] associate phthalates with reduced sperm in young men. Swan et al. [100] reported that the babies of mothers exposed to high levels of four phthalate metabolites - MI, MBzP, MEP and MiBP, have lower anogenital index and is more likely to have small genitals and partially no descended testes [100]. However, it was not possible to derive statistically significant correlation between the levels of DEHP metabolites and anogenital distance in this study.

Phthalates as reproductive toxin

There are not enough data available on the effects of phthalates on human reproduction. Animal studies since the 1940s have shown a loss of spermatogenesis in male mice and rats, inhibition of granulosa in the estrogen-producing cells in female rats, as well as development of teratogenic effects in rodents exposed prenatally. These abnormalities have occurred at high exposure levels. Currently, efforts are focused on determining the threshold of low-dose exposure below which no adverse effects occur on reproductive toxicity in male rodents. The available animal data on reproductive toxicity of the phthalates are relevant for human. Further confirmation comes from studies examining the relationship between the exposure of phthalates and the various health implications. In adult men was reported an inverse relationship between the exposure of some phthalates measured by their urinary levels of phthalate metabolites and sperm quality assessed by sperm concentration and motility and frequency of DNA damage in sperm [19,20,110]. Changes in the levels of reproductive hormones are in line with changes in the urinary levels of phthalates, despite some inconsistent outcomes and some unexpected patterns of variation of the levels of some hormones [18,79]. In another study, the urinary concentrations of four phthalate metabolites (the monoesters of DEP, BBP, DBP and DiBP) of mothers during pregnancy are inversely related to anogenital distance in their male children, estimated at age 2-36 months [100]. Reliable feedback between the levels of another phthalate metabolite (monobutyl ester) in the amniotic fluid and anogenital distance only in newborn infants female, but not male, has been observed by another group of researchers [52]. In addition, increased concentrations of urinary phthalate metabolites were associated with a decrease of the hormone thyroxine produced by the thyroid gland, causing a demand for a possible link between exposure to phthalates during pregnancy and behavioral problems in infants [30].

менност и поведенчески изменения при новородени [30]. Пренаталната експозиция на фталати е значимо корелирана с влошено качество на способността за концентрация и ориентацията само при новородени от женски пол.

Трябва да се има предвид, че почти всички проучвания използват единични измервания на уринарните нива на фталатните метаболити. Предвид относително високата вариабелност на този параметър между отделните дни, една проба урина е малко вероятно да отразява с достатъчна точност хроничното експониране на фталати. Това е причина за различните модели и посоки на някои от докладваните корелации при различни изследователски групи. По-надежден показател, че фталатите могат да засегнат производството на човешки полов хормон, идва от проучване, което изследва възможните връзки между концентрациите на МЕНР в майчино мляко, събрано през 1-ви – 3-ти месец след раждане и концентрациите в серум на репродуктивните хормони в техните деца от мъжки пол [78].

Въздействие при ниски дози върху тестисите

Хистологично се наблюдава увреждане на тестисите при пренатална експозиция на плъхове на ниски нива DEHP чрез храната [87]. След експозиция на бременни женски плъхове, с дози приблизително до 3.0-3.5 и 30-35 mg DEHP / kg/day с питейна вода от първия до 21-ия ден на бременността, родените от мъжки пол показват тежко дозо-зависимо хистологично увреждане, включително разстройството на семенните каналчета и отсъствие на сперматоцити, като тези ефекти са само частично обратими. Въздействията не се наблюдават при възрастни мъжки плъхове, изложени на същите концентрации на DEHP. Това показва, че плодът и новородените са по-податливи на тестикуларната токсичност на DEHP от зрелите индивиди, както и че определени етапи от развитието на плода и новороденото са критични. В тестисите взаимодействието между Сертолиевите клетки (специализирани тестикуларни клетки, които доставят хранителни вещества до спермопродуциращите структури) и гоноцитите (прекурсори на сперматогонията) е от съществено значение за нормалното съзряване на сперматозоидите. Въздействието на основния метаболит МЕНР е изследвано от Li et al. [77], които са експонирали ко-култури на Сертолиевы клетки на новородени плъхове и гоноцити на микромолярни концентрации на МЕНР в продължение на 48 часа. Наблюдава се прекъсване на адхезията на гоноцитите към Сертолиевы клетки и намаляване на пролиферацията на Сертолиевы клетки по дозо-зависим начин. Това въздействие не се наблюдава при експозиция на изходния DEHP. Тези изследвания демонстрират при животни токсичността на метаболита МЕНР при много ниски концентрации. Подобна токсичност при хора може да доведе до увреждане на възпроизводителната функция и може да не се прояви в продължение на много години, докато се достигне зряла възраст.

Хепатотоксично действие

DEHP е добре познат хепатотоксин при гризачи. Механизмите на хепатотоксичност са широко проучени. DEHP е пероксизомен пролифератор при гризачи - съединение, което стимулира чернодробните пероксизоми и предиз-

Prenatal exposure to phthalates is significantly correlated with a decrease in the concentration ability and orientation in newborn females only.

It should be borne in mind that almost all studies use single measurements of urinary levels of phthalate metabolites. Given the wide variation of this parameter between the days, one single urine sample is less likely to reflect with reasonable accuracy on the chronic exposure of phthalates. This is the reason for the different models and direction in a correlations reported by various research groups. More reliable indication that phthalates may affect the production of human sex hormone comes from the study of possible links between MEHP concentrations in breast milk, 1-3 months after childbirth and serum concentrations of reproductive hormones in their male children [78].

Effects on testes at low doses

Histological damage was observed in the testes after prenatal exposure to rats at low levels of DEHP through food [87]. After exposure of pregnant rats at doses up to 3.0-3.5 and 30-35 mg/kg/day DEHP via drinking water during the 1-21 days of pregnancy, dose-dependent severe histological damage, including disorder of the seminiferous tubules and absence of spermatocytes in newborns male rats were found. These effects were partially reversible only. The effects are not observed in adult male rats exposed to the same concentrations of DEHP. This indicates that the fetus and infants are more susceptible to testicular toxicity of DEHP from mature individuals, and that certain phases of developing fetus and infant are critical. In the testis, the interaction between the Sertoli cells and the germ cell is essential for the normal maturity of sperm. The impact of the main metabolite MEHP is examined by Li et al. [77], which are exposed co-cultures of Sertoli cells and germ cell of neonatal rats to micromolar concentrations of MEHP for 48 hours. They describe that the adhesion of the germ cell into Sertoli cells is interrupted. Proliferation of Sertoli cells has decreased in a dose-dependent manner. This effect was not seen at exposure to the parent DEHP. These studies demonstrated on animals the toxicity of the metabolite MEHP at very low concentrations. A similar toxicity to humans can lead to violations of fertility and may not be manifest itself for many years up to the adulthood.

Hepatotoxic effect

DEHP is a well known hepatotoxin in rodents. The mechanisms of hepatotoxicity have been extensively studied. DEHP is a peroxisome proliferator in rodents. This substance stimulates the liver peroxisomes, causing hepatic hypertrophy, hyperplasia and liver tumors. These effects result from the fact that the DEHP stimulates nuclear receptor protein, known as PPAR (Peroxisome proliferator-activated receptor). The stimulation of PPAR leads to abnormalities in liver enzymes, abnormal

виква чернодробна хипертрофия, хиперплазия и тумори на черния дроб. Тези ефекти произтичат от факта, че DEHP стимулира ядрен рецепторен протеин, наречен PPAR (Peroxisome proliferator-activated receptor). Стимулирането на PPAR води до промени в чернодробните ензими, разпространение на аномални клетъчни структури, както и намеса в нормалното унищожаване на увредените клетки. Аналогична пролиферация на пероксизома и индукция на хепатоцелуларен карцином в черния дроб от DEHP също са открити в изследване с примати. Млади маймуни макак, получили плазма от кръвни торбички от PVC, съдържащи DEHP, са имали нарушения в чернодробната хистология, които се запазили в продължение на 26 месеца след приключване на лечението [88].

Поради ограничени данни чернодробната пероксизомна пролиферация не е доказана за хора. Въпреки това, се предполага възможна човешка хепатотоксичност, свързана с експозиция на DEHP от медицински изделия. Чернодробните биопсии на пациенти, подложени на хронична хемодиализа за една година показват пероксизомна пролиферация; тези аномалии не се наблюдават един месец след спиране на диализата. При хората могат да бъдат релевантни други механизми на токсичност. Проучванията при животни показват, че не всички DEHP ефекти са свързани с PPAR. DEHP индуцира токсичност в тестисите, бъбрека, плода и ембриона при мишки [62,63]. Въз основа на механизма на чернодробната канцерогенност, Международната агенция за изследване на рака (IARC) измени класификацията на DEHP от Група 2B (възможен канцероген за човека) към група 3 (не се класифицира като канцероген), поради липсата на достатъчно данни, демонстриращи пролиферация на пероксизома при хора [53,64].

Проведени са потвърждаващи изследвания, че присъствието на фталати, и особено DEHP и основният му метаболит, MEHP, включени като пластификатори в стоки за домакинството или присъстващи в домашния прах, причиняват имунологични реакции, които водят до повишен риск от астма и алергии [7,55]. Високите нива на фталати, емитирани от PVC материали, могат да модулират имунния отговор към ко-алерген при мишки. При затопляне на PVC, изпаренията е вероятно да допринесат за развитието на астма. Епидемиологични проучвания при деца показват връзките между показателите на експозиция на фталат в дома и риска от астма и алергии, но достатъчно обективна информация за експозицията липсва.

В момента заплахата за общественото здраве поради експозицията на фталати не е ясно оценена. При липсата на съответни проучвания сред хора е трудно да се направи пълна оценка на риска от тези съединения за човешкото здраве. Европейският съюз е в процес на приключване на оценката на риска от различни фталати. Бъдещи проучвания следва да включват: пре- и постнаталното развитие след орална експозиция върху плъхове; токсикокинетични изследвания на примати след орална експозиция; пълно мултипоколенческо изследване на гризачи, за да се проследят ефектите върху репродуктивното развитие и плодовитост; проучване върху опитни животни, различни от гризачи, при орално администриране за получаване

distribution of cell structures, and interference with the normal destruction of the damaged cells. A similar peroxisome proliferation and induction of hepatocellular carcinoma in the liver by DEHP are also found in a study on primates. Young macaque monkeys have received plasma from PVC blood bags, containing DEHP. Disorders have been identified in liver histology, which are stored for 26 months after completion of treatment [88].

Due to limited data, the hepatic peroxisome proliferation has not been proven in humans. However, it could suggest a possible human hepatotoxicity associated with exposure to DEHP from medical devices. Liver biopsies of patients subjected to chronic hemodialysis for a year, showed peroxisome proliferation. These abnormalities were not observed one month following termination of dialysis. Other toxicity mechanisms may be relevant to humans. Animal studies indicate that not all DEHP effects related to PPAR. DEHP induced toxicity in the testis, kidney, fetus and embryo in mice [62,63]. Based on the mechanism of liver carcinogenesis International Agency for Research on Cancer (IARC) amended the classification of DEHP from Group 2B (possible human carcinogen) to group 3 (not classified as carcinogen) due to lack of sufficient data demonstrating proliferation peroxisome in humans [53,64].

Several studies confirm that phthalates (DEHP and especially its major metabolite MEHP) used as plasticizers in household goods, as well as present in a house dust can cause immunological reactions, and therefore to increased risk of asthma and allergies [7,55]. High levels of phthalates emitted from PVC materials, can modulate the immune response to co-allergen in mice. At the heating of PVC, the fumes are likely to contribute to the development of asthma. Epidemiological studies in children have shown links between exposure to phthalate in the home and the risk of asthma and allergies, but there is not enough objective information on the exposure.

At the moment, the threat to public health due to exposure to phthalates is not clearly appreciated. In the absence of adequate human studies it is difficult to fully assess the risk of these compounds to human health. The EU is in the process of completing a risk assessment of phthalates. Future studies should include pre-and postnatal development after oral exposure in rats; toxicokinetic studies of primates after oral exposure; full multigenerational study of rodents to trace the effects on reproductive development and fertility; study of experimental animals other than rodents, using oral administration to obtain additional data on toxicology of phthalates; the burden of exposure in humans. This set of studies will more accurately characterize the potential hazard to humans resulting from the ubiquitous distribution of these pollutants in the environment.

на допълнителни данни за токсикологията на фталатите; тежестта на експозицията върху хора. Такъв комплекс от проучвания по-точно характеризира потенциалната опасност за хората, произтичаща от повсеместното разпространение на тези замърсители в околната среда.

ЗАКОНОДАТЕЛСТВО И СТРАТЕГИЯ ЗА НАМАЛЯВАНЕ НА НИВАТА НА ФТАЛАТИ

Фталатите са разпространени навсякъде в околната среда и експонирането на тях води до потенциална опасност за здравето. При налични законодателни мерки, промишлената употреба на фталати е значително регулирана. В ЕС е ограничено използването на фталати в материали и предмети, предназначени за контакт с храни и се прилагат стандартните граници на миграция, например 0,3 mg DBP/kg хранителен симулант, 1.5mg DEHP/kg хранителен симулант [34]. DEHP, DNBP и BBP са забранени за употреба в играчки и артикули за деца. DNOP, DINP и DIDP са одобрени само за такива играчки, които не могат да бъдат поставени в устата на деца [35]. Всички вещества, класифицирани като репродуктивни токсини от категории 1 и 2 (което се отнася и за DEHP, DNBP, DIBP и BBP), са забранени в козметични продукти и ограничени в препарати, като бои и лакове за крайните потребители [36-39].

Особено чувствителен подход следва да бъде възприет по отношение на експозицията на кърмачета и децата под тригодишна възраст. Най-важният документ, предназначен за намаляване на експозицията им на фталати, е решението на Комисията 1999/815/EC, който забранява пускането на пазара на играчки и артикули за деца, предназначени за поставяне в устата от деца под тригодишна възраст, изработени от мек PVC, съдържащ DINP, DEHP, DBP, BBP, DIDP или DNOP. Валидността на това решение е удължена няколко пъти, последно от 2004/781/EC. Една от причините за забраната е становището на Научния комитет по токсичност, екотоксичност и околна среда (CSTEE) през 1998 г., в което се установяват граници за TDI за кърмачета и деца по отношение на някои фталати, мигриращи от играчки, както следва (в $\mu\text{g/kg}$): 150 за DINP, 370 за DNOP, 50 за DEHP, 250 за DIDP, 850 за BBP и 100 за DBP. В CSTEE се заявява, че дори и най-ниските допустими граници на безопасност (под 100) за DINP и DEHP дават основание за безпокойство. Становището на CSTEE от 1998 г. също така се отнася до ограничението за TDI, установени от Научния комитет по храните (SCF). DEHP е единственият фталат, за който е определена окончателна стойност TDI в храни (0.05 mg/kg bw). Стойностите TDI за други фталати са временни (TTDI) и се очаква, че ще бъдат изменени в съответствие с бъдещи проучвания. Стойностите на TTDI за DINP, DIDP, BBP и DBP са съответно 0.03 mg/kg, 0.05 mg/kg, 0.1 mg/kg и 0.05 mg/kg. За останалите фталати, използвани в опаковъчните материали за храни, TTDI е 0.05 mg/kg.

Експозицията на потребителите към фталати се отнася до всички възрастови групи. Стратегия за намаляване на тази експозиция е да се ограничи употребата на фталатни пластификатори в артикулите за деца и продуктите за лична грижа. Тази стратегия се прилага днес в Европейс-

LEGISLATION AND STRATEGY TO REDUCE THE PHTHALATE LEVELS

Phthalates are ubiquitous in the environment. Exposure to them is potentially harmful to human health. The industrial use of phthalates is significantly regulated after the introduction of legislative restrictions. In the EU has limited the use of phthalates in food contact materials. The standard migration limits as 0.3 mg DBP/kg food simulant, 1.5mg DEHP/kg food simulant are set [34]. DEHP, DNBP and BBP are banned for use in toys and childcare articles. DNOP, DINP and DIDP are approved only for such toys that can be placed in the mouth by children [35]. All substances classified as reproductive toxins of categories 1 and 2 (which apply to DEHP, DNBP, DIBP and BBP) are prohibited in cosmetic products, and limited in preparations such as hair dyes and nail polish for the consumers [36 - 39].

Extremely sensitive approach should be adopted for the exposure of infants and children up to three years of age. The most important document for reducing their exposure to phthalates is Commission decision 1999/815/EC, which prohibits the placing on the market of toys and childcare articles intended to be put in the mouth by children up to three years old made of soft PVC containing DINP, DEHP, DBP, BBP, DIDP or DNOP. The validity of this decision has been extended several times, most recently by Document 2004/781/EC. One reason for the ban is the opinion of the Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE) in 1998, which establishes limits for TDI for infants and children regarding some phthalates migrating from toys, as follows (in $\mu\text{g} / \text{kg}$): 150 for DINP, 370 for DNOP, 50 DEHP, 250 for DIDP, BBP and 850 to 100 for DBP. In CSTEE stated that even the lowest levels of safety (less than 100) for DINP and DEHP give reason for concern. CSTEE opinion of 1998 also refers to limits for TDI, established by the Scientific Committee on Food (SCF). DEHP is the only phthalate, for which there is an established final TDI value in food (0.05 mg/kg bw). TDI values for other phthalates are temporary (TTDI) and they are expected to be amended in accordance with future studies. TTDI values for DINP, DIDP, BBP and DBP are respectively 0.03 mg/kg, 0.05 mg/kg, 0.1 mg/kg and 0.05 mg/kg. For other phthalates used in food contact materials, TTDI is established to be 0.05 mg/kg.

The consumer exposure to phthalates refers to all age groups. Strategy to reduce this exposure is to limit the use of phthalate plasticizers in childcare articles and in personal care products. This strategy is applied in the European Union today. Moreover, a clear declaration of the ingredients in these products will allow consumers to choose alternatives.

Consumers have many different options to effectively reduce exposure. The basis is the awareness of many plasticized consumer products, goods and construction materials in households, resulting in the contamination

кия съюз. Освен това, ясно деклариране на съставките на тези продукти ще позволи на потребителите да избират алтернативи.

Потребителите имат много различни възможности за ефективно намаляване на експозицията. В основата е информираността за много пластифицирани потребителски продукти, стоки и строителни материали в домакинствата, които водят до замърсяване на въздуха в помещенията. Ниското молекулно тегло на фталати като DMP, DEP и DNBП позволява те да се използват в продукти за лична грижа и строителни материали. Използването им е причина за високи концентрации във въздуха на затворени помещения. Фталатите с високо молекулно тегло, като DEHP или DINP, се използват в подови и стенни покрития или тапицерии и също могат да бъдат във високи концентрации в домашния прах. Експозицията на потребителите на тези фталати може да бъде намалена, като се избягват строителни материали и стоки, съдържащи големи количества фталати. Хранителната промишленост може да допринесе за намаляване на експозицията на потребителите, като ограничи използването на хранителни опаковки (включително лепила, печатни мастила) и оборудване с фталатни пластификатори.

БЛАГОДАРНОСТИ:

Благодаря на: H.Fromme, L.Gruher, R.Schuster, M.Schlummer, M.Kiranoglu, G.Bolte, W.Völkel от Department of Chemical Safety and Toxicology, Bavarian Health and Food Safety Authority, Munich, Germany и H.M.Koch, T.Weiß и екипът им от Department of Obstetrics and Gynecology, Placenta Laboratory, Jena University Hospital, Friedrich Schiller University Jena, Germany, за предоставяне на материалите от техни изследвания при подготовянето на настоящия обзор.

Валентина Христова-Багдасарян

Съкращения, използвани в текста:

Поливинилхлорид (PVC); о-диалкилфталати (о-DAP); диметилфталат (DMP); диетилфталат (DEP); ди(2-етилхексил)фталат (DEHP); диизооктилфталат (DIOP), ди-изононил фталат (DINP), диизодецил фталат (DIDP); ди-п-бутилфталат (DBP, DnBP); бензилбутилфталат (BBP); диизобутилфталат (DiBP), ди(2-пропилхептил)фталат (DPHP); моно-(2-етилхексил)фталат (MEHP), бис (2-етоксietил)фталат (BEEP); моно-п-бутилфталат (MBP), монобензилфталат (MBzP), моно-етилфталат (MEP), моно-изобутилфталат (MiBP), ди -п- октилфталат (DNOP).

of indoor air.

Low molecular weight of the phthalates such as DMP, DEP and DNBП allows them to be used in personal care products and building materials. Their use is the cause of high concentrations in the indoor air. Phthalates of high molecular weight, such as DEHP or DINP, are used in wall and floor coverings, or upholstery, and also could be in high concentrations in the house dust. Consumer exposure to these phthalates can be reduced by avoiding building materials and products containing large amounts of phthalates. The food industry can contribute to reducing of consumer exposure by limiting the use of food packaging (including adhesives, printing inks) and equipped with phthalate plasticizers.

ACKNOWLEDGEMENTS:

I would like to thank researchers H.Fromme, L.Gruher, R.Schuster, M.Schlummer, M.Kiranoglu, G.Bolte, W.Völkel from Department of Chemical Safety and Toxicology, Bavarian Health and Food Safety Authority, Munich, Germany and H.M.Koch, T.Weiß and their team from Department of Obstetrics and Gynecology, Placenta Laboratory, Jena University Hospital, Friedrich Schiller University Jena, Germany for the provision of the materials from their surveys in the preparation of this review.

V. L Christova-Bagdassarian, PhD

Abbreviations used in the text:

Polyvinylchloride (PVC); о-dialkyl phthalates (о-DAP); dimethyl phthalate (DMP); diethyl phthalate (DEP); di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP); di-iso-octyl phthalate (DIOP), di-iso-nonyl phthalate (DINP), di-iso-decyl phthalate (DIDP); di-n-butyl phthalate (DBP, DnBP); benzyl butyl phthalate (BBP); di-iso-butyl phthalate (DiBP), di (2-propylheptil) phthalate (DPHP); mono-(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP), Bis (2-ethoxyethyl) phthalate (BEEP); mono-n-butyl phthalate (MBP), mono benzyl phthalate (MBzP), mono-ethyl phthalate (MEP), mono-isobutyl phthalate (MiBP), di-n-octyl phthalate (DNOP).

КНИГОПИС / REFERENCES

- Adibi JJ, Perera FP, Jedrychowski W, Camann DE, Barr D, Jacek R, Whyatt RM, 2003. Prenatal exposures to phthalates among women in New York City and Krakow, Poland. *Environ Health Perspect* 111:1719–1722.
- Adibi JJ, Whyatt RM, Williams PL, Calafat AM et al., 2008. Characterization of phthalate exposure among pregnant women assessed by repeat air and urine samples. *Environ. Health Perspect.* 116:467–473.
- Autian J, 1973. Toxicity and Health Threats of Phthalate Esters: Review of the Literature *Environmental Health Perspectives*, 4: 3–26.
- Babich MA, Chen SB, Greene MA, Kiss CT et al., 2004. Risk assessment of oral exposure to diisononyl phthalate from children's products. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 40:151–167.
- Balafas D, Shaw KJ, Whitfield FB, 1999. Phthalate and adipate esters in Australian packaging materials. *Food Chemistry*, 65: 279–287.
- Becker K, Seiwert M, Angere, J, Heger W et al., 2004. DEHP metabolites in urine of children and DEHP in house dust. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 207:409–417.
- Bertelsen RJ, Carlsen KC, Calafat AM, Hoppin JA, Håland G, Mowinckel P, Carlsen K, Løvik M. 2013. Urinary Biomarkers for Phthalates Associated with Asthma in Norwegian Children. *Environ Health Perspect* 121:251–256; <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1205256>
- Birnbaum LS, Schug TT, 2013. Phthalates in our food, Commentary *Landes Bioscience Endocrine Disruptors* 1: e25078-1e, From: https://www.landesbioscience.com/journals/endo_dis/2013ENDODIS007.pdf
- Calafat AM, Needham LL, Silva MJ, Lambert G, 2004. Exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate among premature neonates in a neonatal intensive care unit. *Pediatrics*, 113: e429–e434.
- California EPA, 1997. Office of Environmental Health Hazard Assessment, Pesticide and Environmental Toxicology Section. Public Health Goal for Di(2-Ethylhexyl) Phthalate (DEHP) in Drinking Water, December 1997.
- Casajuana N., Lacorte S., 2004. New methodology for the determination of phthalate esters, bisphenol A, bisphenol Adiglycid ether, and nonylphenol in commercial whole milk samples. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 52(12): 3702–3707.
- Cirillo T, Fasano E, Castaldi E, Montuori P, Amodio Cocchieri R. 2011. Children's exposure to Di(2-ethylhexyl)phthalate and dibutylphthalate plasticizers from school meals. *J Agric Food Chem.* 2011 59(19):10532–10538. doi: 10.1021/jf2020446.
- Clausing P, Brunekeff B, Van Wijnen JH, 1987. A method for estimating soil ingestion by children. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 59:73–82.
- Colón I, Caro D, Bourdony CJ, Rosario O., 2000. Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ Health Perspect*; 108:895–900; From: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2556932/pdf/ehp0108-000895.pdf>
- Crawley H, 1997. Dietary and lifestyle differences between Scottish teenagers and those living in England and Wales. *European Journal of Clinical Nutrition*, 51: 87–91.
- Doyle TJ, Bowman JL, Veronica L. Windell VL, McLean DJ, Kwan Hee Kim KH., *Transgenerational Effects of Phthalate on Male Germ Cells*, (2013) BOR Papers in Press. Published on March 27, 2013 as DOI:10.1095/biolreprod.112.106104 (free PDF).
- Duty SM, Ackerman RM, Calafat AM, Hauser R, 2005. Personal 31. EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) 2002. Public Health Nutrition 5(6B). care product use predicts urinary concentrations of some phthalate monoesters. *Environ. Health Perspect.*, 113:1530–1535.
- Duty SM, Calafat AM, Silva MJ, Ryan L, Hauser R, 2005. Phthalate exposure and reproductive hormones in adult men. *Hum Reprod* 20:604–610.
- Duty SM, Silva MJ, Barr DB, Brock JW, Ryan L, Chen Z, Herrick RF, Christiani DC, Hauser R, 2003. Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology* 14:269–277.
- Duty SM, Singh NP, Silva MJ, Barr DB, Brock JW, Ryan L, Herrick RF, Christiani DC, Hauser R, 2003. The relationship between environmental exposures to phthalates and DNA damage in human sperm using the neutral comet assay. *Environ Health Perspect* 111:1164–1169.
- Dybing E, Farmer PB, Andersen M, Fennell TR, Lalljie SP, Müller DJ, Olin S, Petersen BJ, Schlatter J, Scholz G, Scimeca JA, Slimani N, Törnqvist M, Tuijelaars S, Verger P, 2005. Human exposure and internal dose assessments of acrylamide in food. *Food Chem Toxicol* 43:365–410.
- ECB, European Union Risk Assessment Report for 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C9-11-branched alkyl esters, C10-rich and di-“isodecyl” phthalate (DIDP) (Final Report), 2003. European Chemicals Bureau, Ispra, Italy.
- ECB, European Union Risk Assessment Report for dibutyl phthalate (with addendum 2004), 2004. European Chemicals Bureau, Ispra, Italy.
- ECB, European Union Risk Assessment Report for Benzyl Butyl Phthalate (Final Report 2007), 2007. European Chemicals Bureau, Ispra, Italy.
- ECB, European Union Risk Assessment Report for Bis(2-ethylhexyl) phthalate (Final Report 2008), 2008. European Chemicals Bureau, Ispra, Italy.
- EFSA, 2005. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to butylbenzylphthalate (BBP) for use in food contact materials. *EFSA J* 241: 1–14.
- EFSA, 2005 Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Material in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Di-Butylphthalate (DBP) for use in food contact materials. *EFSA J* 242: 1–17.
- EFSA, 2005 Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) for use in food contact materials. *EFSA J* 243: 1–20.
- Engel SM, Berkowitz GS, Barr DB, Teitelbaum SL, Siskind J, Meisel SJ, Wetmur JG, Wolff MS, 2007. Prenatal organophosphate metabolite and organochlorine levels and performance on the Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic pregnancy cohort. *Am J Epidemiol* 165:1397–1404
- Engel SM, Zhu C, Berkowitz GS, Calafat AM, Silva MJ, Miodovnik A, Wolff MS, 2009. Prenatal phthalate exposure and performance on the Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic birth cohort. *Neurotoxicology* 30:522–528

31. EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) 2002. Public Health Nutrition 5(6B).
32. Eskenazi B, Harley K, Bradman A, Weltzien E, Jewell NP, Barr DB, Furlong CE, Holland NT, 2004. Association of in utero organophosphate pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population. *Environ Health Perspect* 112:1116–1124.
33. Eskenazi B, Marks AR, Bradman A, Harley K, Barr DB, Johnson C, Morga N, Jewell NP, 2007. Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Mexican– American children. *Environ Health Perspect* 115:792–798.
34. European Union, Commission Directive 2007/19/EC of 30 March 2007 amending Directive 2002/72/EC relating to plastic materials and articles intended to come into contact with food and Council Directive 85/572/EEC laying down the list of simulants to be used for testing migration of constituents of plastic materials and articles intended to come into contact with foodstuffs, 2007.
35. European Union, Directive 2005/84/EC of the European Parliament and of the Council of 14 December 2005 amending for the 22nd time Council Directive 76/769/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to restrictions on the marketing and use of certain dangerous substances and preparations (phthalates in toys and childcare articles), 2005. Council, European Parliament. 12.1.2008.
36. European Union, Commission Directive 2004/93/EC of 21 September 2004 amending Council Directive 76/768/EEC for the purpose of adapting its Annexes II and III to technical progress. 2004. (From: http://ec.europa.eu/enterprise/cosmetics/doc/2004_93/en.pdf Council, European Parliament. 12.1.2008.
37. European Union, Directive 2005/90/EC of the European Parliament and of the Council of 18 January 2006 amending, for the 29th time, Council Directive 76/769/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to restrictions on the marketing and use of certain dangerous substances and preparations (substances classified as carcinogenic, mutagenic or toxic to reproduction – c/m/r) Text with EEA relevance, 2006.

From: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:033:0028:01:EN:HTML> Council, European Parliament. 12.1.2008.
38. European Union, Commission Directive 2009/2/EC of 15 January 2009 amending, for the purpose of its adaptation to technical progress, for the 31st time, Council Directive 67/548/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labelling of dangerous substances. European Union, 2009.
39. European Union, Directive 2003/36/EC of the European Parliament and of the Council of 26 May 2003 amending, for the 25th time, Council Directive 76/769/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to restrictions on the marketing and use of certain dangerous substances and preparations (substances classified as carcinogens, mutagens or substances toxic to reproduction – c/m/r), 2003. Tertiary Directive 2003/36/EC of the European Parliament and of the Council of 26 May 2003.
40. FDA. Safety assessment of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) released from PVC medical devices. 2001. Rockville, MD, Center for Devices and Radiological Health, US Food and Drug Administration, 11.8.2003. From: <http://www.fda.gov/cdrh/ost/dehp-pvc.pdf>
41. Foster PM, Cattley RC, Mylchreest E, 2000. Effects of di-n-butyl phthalate (DBP) on male reproductive development in the rat: implications for human risk assessment. *Food Chem Toxicol*; 38(Suppl): S97–99. From: [http://dx.doi.org/10.1016/S0278-6915\(99\)00128-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0278-6915(99)00128-3)
42. Friedman M, 2003. Chemistry, biochemistry, and safety of acrylamide. A review. *J Agric Food Chem* 51:4504–4526.
43. Fromme H, Bolte G, Koch HM, Angerer J, Boehmer S, Drexler H, Mayer R, Liebl B, 2007. Occurrence and daily variation of phthalate metabolites in the urine of an adult population. *Int. J. of Hygiene and Environmental Health* 210(1):21–33.
44. Fromme H, Gruber L, Schlummer M, Wolz G et al., 2007. Intake of phthalates and di(2-ethylhexyl)adipate: results of the Integrated Exposure Assessment Survey based on duplicate diet samples and biomonitoring data. *Environ. Int.*, 33:1012–1020.
45. Hartmann EC, Boettcher MI, Schettgen T, Fromme H, Drexler H, Angerer J, 2008. Hemoglobin adducts and mercapturic acid excretion of acrylamide and glycidamide in one study population. *J Agric Food Chem* 56:6061–6068.
46. Hawley JK, 1985. Assessment of health risk from exposure to contaminated soil. *Risk Analysis*, 5(4), 289–302.
47. Henderson L, Gregory J, Swan G, 2002. National Diet and Nutrition Survey, Vol. 1. Norwich: Her Majesty's Stationery Office.
48. Hernandez-Diaz S, Mitchell AA, Kelley KE, Calafat AM et al., 2009. Medications as a potential source of exposure to phthalates in the US population. *Environ. Health Perspect.*, 117:185–189.
49. Heudorf U, Mersch-Sundermann V, Angerer J, 2007. Phthalates: toxicology and exposure, *Int. J. Hyg. Environ. Health* 210:623–634.
50. Hildenbrand SL, Wodarz R, Gabrio T, Volland G, 2009. Biomonitoring of the di(2-ethylhexyl) phthalate metabolites mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate and mono(2-ethyl-5-oxohexyl), *Int.J Hyg.Env.Health* 212:679–684.
51. Hernandez-Diaz S, Mitchell AA, Kelley KE, Calafat AM et al., 2009. Medications as a potential source of exposure to phthalates in the US population. *Environ. Health Perspect.*, 117:185–189.
52. Huang PC, Kuo PL, Chou YY, Lin SJ, CC Lee, 2009. Association between prenatal exposure to phthalates and the health of newborns. *Environ Int* 35:14–20.
53. International Agency for Research on Cancer (IARC), 2000- Summaries & Evaluations di(2-ethylhexyl) phthalate, 77. From: <http://www.inchem.org/documents/iarc/vol77/77-01.html>
54. Itoh H, Yoshida K, Masunaga S, 2007. Quantitative identification of unknown exposure pathways of phthalates based on measuring their metabolites in human urine. *Environ. Sci. Technol.* 41:4542–4547.
55. Jaakkola JK, Knight TL, 2008. The Role of Exposure to Phthalates from Polyvinyl Chloride Products in the Development of Asthma and Allergies: A Systematic Review and Meta-analysis *Environ. Health Perspect.* 116 (7):845–853.
56. Jarošová A. (1999) Phthalic Acid Esters (PAEs) in the Food Chain Czech J. Food Sci. 24 (5): 223–231.

57. Janjua NR, Frederiksen H, Skakkebaek NE, Wulf HC et al., 2008. Urinary excretion of phthalates and paraben after repeated whole-body topical application in humans. *Int. J. Androl.* 31:118–130.
58. Ji K, Kho YL, Park Y, Choi K. 2010. Influence of a five-day vegetarian diet on urinary levels of antibiotics and phthalate metabolites: A pilot study with "Temple Stay" participants. *From: Environmental Research.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2010.02.008>.
59. Kavlock R, Barr D, Boekelheide K, Breslin W et al., 2006. NTP-CERHR expert panel update on the reproductive and developmental toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate. *Reprod. Toxicol.* 22: 291–399.
60. Kavlock R, Boekelheide K, Chapin R, Cunningham M et al., 2002. NTP Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction: phthalates expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of butyl benzyl phthalate. *Reprod. Toxicol.* 16: 453–487.
61. Kavlock R, Boekelheide K, Chapin R, Cunningham M et al., 2002. NTP Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction: phthalates expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of di-n-butyl phthalate. *Reprod. Toxicol.* 16: 489–527.
62. Kavlock R, Boekelheide K., Chapin R, Cunningham M. et al., 2002. NTP Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction: phthalates expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of di(2-ethyl-hexyl) phthalate. *Reprod. Toxicol.* 16: 529–653.
63. Kavlock R, Boekelheide K, Chapin R, Cunningham M. et al., 2002. NTP Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction: phthalates expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of di-isodecyl phthalate. *Reprod. Toxicol.* 16: 655–678.
64. Kavlock R, Boekelheide K, Chapin R, Cunningham M. et al., 2002. NTP Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction: phthalates expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of di-isononyl phthalate. *Reprod. Toxicol.* 16: 679–708.
65. Kavlock R, Boekelheide K, Chapin R, Cunningham M. et al., 2002. NTP Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction: phthalates expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of di-n-hexyl phthalate. *Reprod. Toxicol.* 16: 709–719.
66. Kavlock R, Boekelheide K, Chapin R, Cunningham M. et al., 2002. NTP Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction: phthalates expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of di-n-octyl phthalate. *Reprod. Toxicol.* 16: 721–734.
67. Koch HM, Angerer J, Drexler H, Eckstein R et al., 2005. Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) exposure of voluntary plasma and platelet donors. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 208:489–498.
68. Koch HM, Bol, HM, Preuss R, Eckstein R. et al., 2005. Intravenous exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP): metabolites of DEHP in urine after a voluntary platelet donation. *Arch. Toxicol.* 79:689–693.
69. Koch HM, Preuss R, Angerer J, 2006. Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP): human metabolism and internal exposure – an update and latest results. *Int. J. of Andrology* 29:155-165.
70. Koch HM, Becker K, Wittassek M, Seiwert M, Angerer J, Kolossa-Gehring M, 2007. Di-n-butyl phthalate and butyl benzyl phthalate—urinary metabolite levels and estimated daily intakes: pilot study for the German Environmental Survey on children. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 17:378–387.
71. Koch HM, Calafat AM. 2009. Human body burdens of chemicals used in plastic manufacture. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*; 364:2063-2078; From: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2873011/pdf/rstb20080208.pdf>
72. Koop CE, Juberg DR, 1999. A Scientific Evaluation of Health Effects of Two Plasticizers Used in Medical Devices and Toys: A Report from the American Council on Science and Health (Washington, D.C.: American Council on Science and Health, June 1999) From: <http://nips.med-web.com/Handouts/Individual%20Pages/plastic.htm>
73. . Kopp EK, Dekant W, 2009. Toxicokinetics of acrylamide in rats and humans following single oral administration of low doses. *Toxicol Appl Pharmacol* 235:135–142.
74. Latini G, De Felice C, Presta G, Del Vecchio A, Paris I, Ruggieri F et al, 2003. In utero exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate and duration of human pregnancy. *Environ Health Perspect* 111:1783-1785.
75. Leclercq C., Piccinelli R., Arcella D., Le Donne, C. 2004. Food consumption and nutrient intake in a sample of Italian secondary school students: Results from the INRAN-RM-2001 food survey. *Int.J.FoodSci.Nutr.*, 55(4): 265–277.
76. Leitz J, Kuballa T, Rehm J, Lachenmeier DW, 2009. Chemical Analysis and Risk Assessment of Diethyl Phthalate in Alcoholic Beverages with Special Regard to Unrecorded Alcohol. *PLoS ONE*, 4(12): e8127. From: <http://www.amphoraproject.net/w2box/data/AMPHORA%20Reports/Chemical%20analysis%20and%20risk%20assessment%20of%20Diethyl%20Phthalate%20in%20Alcoholic%20Beverages.pdf>
77. Li, LH et al. 1998 Effects of relatively low levels of mono-(2ethylhexyl)phthalate on cocultured Sertoli cells and gonocytes from neonatal rats. *Tox. and Applied Pharm*;153:258-265.
78. Main KM, Mortensen GK, Kaleva MM, Boisen KA, Damgaard IN, Chellakooty M, Schmidt IM, Suomi AM, Virtanen HE, Petersen DV, Andersson AM, Toppari J, Skakkebaek NE, 2006. Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. *Environ Health Perspect* 114:270–276.
79. Meeker JD, Calafat AM, Hauser R, 2008. Urinary metabolites of di(2-ethylhexyl) phthalate are associated with decreased steroid hormone levels in adult men. *J Androl* 30:287–297.
80. Mendiola J, Stahlhut RW, Jørgensen N, Liu F, Swan SH, 2011. Shorter anogenital distance predicts poorer semen quality in young men in Rochester, New York. *Environ Health Perspect*; 119:958-963; From: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3222997/>
81. Mensink G, Burger M, Beitz R., Henschel Y, Hintzpeter B, 2002. What Do We Eat Today? Berlin: Robert Koch-Institut (German).
82. Mihovec-Grdić M, Šmit Z, Puntarić D, Bošnjir J, 2002. Phthalates in Underground Waters of the Zagreb Area Croatia Med J, 43:493-497.
83. Mills C, Tlustos C, Evans R, Matthews W, 2008. Dietary acrylamide exposure estimates for the United Kingdom and Ireland: comparison between semiprobabilistic and probabilistic exposure models. *J Agric Food Chem* 56:6039–6045.
84. Monfort N, Ventura R, Latorre A, Belalcázar V et al., 2010. Urinary di-(2-ethylhexyl)phthalate metabolites in athletes as screening measure for illicit blood doping: a comparison study with patients receiving blood transfusion. *Transfusion*, 50:145–149.

85. Perera FP, Rauh V, Tsai WY, Kinney P, Camann D, Barr D, Bernert T, Garfinkel R, Tu YH, Diaz D, Dietrich J, Whyatt RM, 2003. Effects of transplacental exposure to environmental pollutants on birth outcomes in a multiethnic population. *Environ Health Perspect* 111:201–205.
86. Petersen JH, Breindahl T (2000) Plasticizers in total diet samples, baby food and infant formulae. *Food Additives and Contaminants*, 17:133–141.
87. Phthalates 2000, 3(4): from: <http://www.ijc.org/rel/boards/hptf/hptfnews/vol3is4e.html>
88. Preliminary Report on the Safety of Medical Devices Containing Dephthalasized PVC or other Plasticizers on Neonates and other Groups Possibly at Risk Approved for public consultation by the SCENIHR during the 19th plenary of 21-22 June 2007 European Commission 2007; from: http://ec.europa.eu/health/ph_risk/risk_en.htm
89. Plasticizers Market Data Compiled by Arbeitsgemeinschaft PVC und Umwelt e.V., 2006. From: http://www.pvc-partner.com/fileadmin/user_upload/downloads/Weichmacher/Marktdaten_Weichmacher_230106.lin_en.pdf
90. Prokurová G., Holadová K., Poustka J., Hajšlová J, 2002 Development of a solid-phase microextraction method for the determination of phthalic acid esters in water. *Analytica Chimica Acta*, 457: 211–223.
91. Rauh VA, Garfinkel R, Perera FP, Andrews HF, Hoepner L, Barr DB, Whitehead R, Tang D, Whyatt RW, 2006. Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Pediatrics* 118:e1845– e1859.
92. Rudel RA, Gray JM, Engel CL, Rawsthorne TW, Dodson RE, Ackerman JM, et al. 2011. Food packaging and bisphenol A and bis(2-ethylhexyl) phthalate exposure: findings from a dietary intervention. *Environ Health Perspect* 119:914–920.; doi:10.1289/ehp.1003170
93. Sathyanarayana S, Karr CJ, Lozano P, Brown E et al., 2008. Baby care products: possible sources of infant phthalate exposure. *Pediatrics*, 121: e260–e268.
94. SCENIHR –Opinion. Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks, Opinion on the safety of medical devices containing DEHP – plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk, 6.2.2008, European Commission. From: http://ec.europa.eu/health/archive/ph_risk/committees/04_scenihr/docs/scenihr_o_014.pdf
95. Schecter A, Lorber M, Guo Y, Wu Q, Yun SH, Kannan K, Hommel M, Imran N, Hynan LS, Cheng D, Colacino JA, Birnbaum LS 2013. Phthalate Concentrations and Dietary Exposure from Food Purchased in New York State Environmental Health Perspectives 121(4):473–479.
96. Seckin E, Fromme H, Volkel W, 2009. Determination of total and free mono-n-butyl phthalate in human urine samples after medication of a di-n-butyl phthalate containing capsule. *Toxicol. Lett.*, 188:33–37.
97. Silva MJ, Barr DB., Reidy JA, Malek NA, Hodge CC, Caudill SP, Brock JW, Needham LL, Calafat AH. 2004. Urinary levels of seven phthalate metabolites in the U.S. population from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2000. *Environ Health Perspect.* 112(3): 331–338.
98. Stanley, M. K., Robillard, K. A., Staples, C. A., in: Staples, C.A. (Ed.) *The Handbook of Environmental Chemistry*, Springer, New York 2003, pp. 1–7.
99. Stanley JS, 1986 Broad scan analysis of the FY82 national human adipose tissue survey specimens: Vol. I. Executive summary. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances. EPA 560/5-86-035.
100. Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SL, Kruse RL, Calafat AM, Mao CS, Redmon JB, Terner CL, Sullivan S, Teague JL, the Study for Future Families Research Team, 2005. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect* 113:1056–1061.
101. Tareke E, Rydberg P, Karlsson P, Eriksson S, Törnqvist M, 2002. Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated foodstuffs. *J Agric Food Chem* 50:4998–5006.
102. Tsumura Y., Ishimitsu S., Saito I., Sakai H., Kobayashi Y., Tonogai Y. (2001): Eleven phthalate esters and di(2-ethylhexyl) adipate in one-week duplicate diet samples obtained from hospitals and their estimated daily intake. *Food Additives and Contaminants* 18:449–460.
103. Turrini A, Saba A, Perrone D, Cialfa E, D'Amicis A, 2001. Food consumption patterns in Italy: The INN-CA study 1994–1996. *European Journal of Clinical Nutrition* 55: 571–588.
104. US NLM, 2009 <http://vsearch.nlm.nih.gov/vivisimo/cgi-bin/query-meta?v%3aproject.nlm-main-website&v%3asources.nlm-main-website-bundle&query=phthalates&>
105. Wams TJ, 1987. Diethylhexylphthalate as an environmental contaminant--a review. *Sci Total Environ.*, 66:1-16.
106. Weisbach V, Koch HM, Angerer J, Eckstein R, 2006. Di(2-ethylhexyl)phthalate exposure of apheresis donors is procedure-related. *Transfusion* 46:1457–1458.
107. Weuve J, Sanchez BN, Calafat AM, Schettler T. et al., 2006. Exposure to phthalates in neonatal intensive care unit infants: urinary concentrations of monoesters and oxidative metabolites. *Environ. Health Perspect.*, 114:1424–1431.
108. Whyatt RM, Rauh V, Barr DB, Camann DE, Andrews HF, Garfinkel R, Hoepner LA, Diaz D, Dietrich J, Reyes A, Tang D, Kinney PL, Perera FP, 2004. Prenatal insecticide exposures and birth weight and length among an urban minority cohort. *Environ Health Perspect* 112:1125–1132.
109. Wilson NK, Chuang JC, Lyu C, 2001. Levels of persistent organic pollutants in several child day care centers. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 11:449–458.
110. Wirth JJ, Rossano MG, Potter R, Puscheck E, Daly DC, Paneth N, Krawetz SA, Protas BM, Diamond MP, 2008. A pilot study associating urinary concentrations of phthalate metabolites and semen quality. *Syst Biol Reprod Med* 54:143–154.
111. Wittassek M, Koch HM, Angerer J, Brüning T, 2011. Assessing exposure to phthalates-The human biomonitoring approach. *Molecular Nutrition & Food Research* 55:7-31.
112. Wormuth M. 2006 Consumer exposure to chemical substances with diverse applications Contributions from retail products, building materials, and diffuse sources A Dissertation submitted to the Swiss Federal Institute of Technology Zürich for the degree of Doctor of Natural Sciences, Zürich, 178.

113. Wormuth M, Scheringer M, Vollenweider M, Hungerbühler K, 2006. What Are the Sources of Exposure to Eight Frequently Used Phthalic Acid Esters in Europeans? Risk Analysis, 26(3):803-824.
114. Wormuth M, Scheringer M, Vollenweider M, Hungerbühler K, 2006. What Are the Sources of Exposure to Eight Frequently Used Phthalic Acid Esters in Europeans? Risk Analysis, 26 (3): 803-824.
115. Xu Y, Cohen Hubal EA, Little JC Predicting 2010. Residential Exposure to Phthalate Plasticizer Emitted from Vinyl Flooring: Sensitivity, Uncertainty, and Implications for Biomonitoring Environ. Health Perspec. 118 (2):253-258.
116. Yao PL, 2008. Mono-(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP)-induced disruption of the crosstalk between sertoli cells and germ cells. Dissertation of the Requirements for the Degree of Doctor of Philosophy in The University of Texas at Austin., 2008 From: <https://repositories.lib.utexas.edu/bitstream/handle/2152/18177/yaop87136.pdf?sequence=2>
117. Zhang D, Liu H, Liang Y, Wang C, Liang H, Cai H, 2009. Distribution of phthalate esters in the groundwater of Jiangnan plain, Hubei, China Frontiers of Earth Science in China 3 (1): 73-79.

Адрес за кореспонденция:

Валентина Христова-Багдасарян
 Национален център по общественото здраве и анализи
 Отдел „Материали за контакт с храна“
 Бул. „Акад. Ив. Ев. Гешов“ №15, 1431 гр. София, България
 Тел. +359 2 80 56 375; E-mail: v.hristova@ncpha.government.bg

Adres for correspondence:

Eng. Valentina Lubomirova Christova-Bagdassarian, PhD
 National Center of Public Health and Analyses
 Address: 15, Akad. Ivan Ev.Geshov Blvd, 1431 Sofia, Bulgaria
 Tel. +359 2 80 56 375; +359 2 80 56 323
 E-mail: v.hristova@ncpha.government.bg

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИ ПОДХОДИ ЗА КОМПЛЕКСНА ОЦЕНКА НА СЕБЕСТОЙНОСТТА НА БОЛНИЧНОТО ЛЕЧЕНИЕ

Минчо Вичев

Национален център по общественото здраве и анализи

РЕЗЮМЕ

Анализирани са себестойностите на всички преминали болни по клинични пътеки в МРАЛ-Русе за периода 2009-2012 г. след статистическа обработка. Търсена е връзка между броя на преминалите болни и икономическата ефективност на клиничните пътеки. Изследвана е ролята на медианата на стойностите в клиничните пътеки, сравнена с цената на НЗОК, за по-точно установяване на най-недофинансираните клинични пътеки.

Ключови думи: клинични пътеки, себестойност, медиана

В сегашните условия развитието на медицинската помощ (доболнична и болнична) се характеризира с голямо разнообразие на клиничната практика, постоянен растеж на разходите, достъп до цялата медицинска информация, активно участие на пациентите при вземане на клинични решения и редица други елементи, на които трудно се намират подходящи отговори и адекватни решения. (1,2,3,4)

Независимо от това, все още не може да се преодолее клиничното разнообразие, породило търсенето на средства, които да улесняват стандартизирането на дейностите и да служат за измерване на резултатите. За попълване на този вакуум служат клиничните пътеки. (5,6)

Най-общо определението за клинична пътека (КП) е: план за действие, процес или процедура с предвидим клиничен курс, детайлизиране на клиничните и свързаните с тях дейности, задължения и отговорности на професионалистите, възможност за доказуемост на всички дейности и отклонения от тях и последователното участие на различните специалисти. Смисълът от приложението на клиничните пътеки е да ограничат до минимум нецелесъобразното удължаване на процеса на лечение и неоправданите разходи и да повишат качеството. В медицинската практика се използват повече от 10 синонима на английски език с почти еднакво значение и съдържание – Clinical Pathways, Care Protocols, Multidisciplinary Pathways of Care, Integrated Care Pathways, Care Maps, Critical Paths и др.

Клиничните пътеки са изградени на 11 основни принципа. Необходимо е да се подчертае, че клиничните пътеки са метод с голяма стойност, защото чрез тях се опреде-

METHODOLOGICAL APPROACHES TO A COMPLEX ESTIMATION OF HOSPITAL TREATMENT COSTS

Mincho Vichev

National Center of Public Health and Analyses

ABSTRACT

The focus of the analysis (incl. statistical review) is on costs incurred by all patients (in terms of clinical pathways) treated at the Multi-Profile Hospital for Active Treatment Rousse between 2009 and 2012. We have sought a relation between the number of treated patients and the efficiency of clinical pathways. We have reviewed the median of values of clinical pathways' cost as compared to the one provided by the National Health Insurance Fund with the purpose of distinguishing the most under-funded clinical pathways.

Key words: Clinical pathways, cost, median

In the current environment, the main characteristics of medical care development (pre-hospital and in-hospital) are: wide diversity of clinical practices, perpetual growth of expenditures, access to all medical information, active patient involvement in the clinical decision-making process as well as a number of other elements. In this regard, there are numerous problems and questions still waiting for adequate solutions and answers (1, 2, 3, and 4).

We have yet to find an appropriate way to overcome clinical diversity, i.e. to find means of standardizing healthcare activities and of properly measuring their results. Clinical pathways serve as manners of filling that gap (5, 6).

A broad definition of a clinical pathway includes: an action plan, a process or procedure with a predictable clinical course, in-detail listing of clinical and related activities, rights and obligations of healthcare professionals, providing an opportunity to track all activities and deviations from them, and consecutive involvement of all medical specialties. The points of applying the clinical pathways model are to limit (if not eliminate) the unnecessary extension of the treatment process, to curb incurring unjustified costs, and to improve healthcare quality. In medical practice, there are more than 10 synonyms with identical meanings – Clinical Pathways, Care Protocols, Multidisciplinary Pathways of Care, Integrated Care Pathways, Care Maps, Critical Paths, among others.

Clinical pathways are based on 11 basic principles. It is crucial to emphasize that clinical pathways are a tool of great value because they help determine rules, responsibilities and timeframes. They are a means

лят правила, отговорност и точно време. Те са средство за управление на медицинските процеси чрез определения, оценки и стандартизирането им. При избора на разработване и внедряване на клиничната пътека следва да се спазват редица основни критерии.

В нашата страна въвеждането на клиничните пътеки става през 2001 г., на основание на чл.чл. 379 и 380 от НРД, дял трети „Болнична помощ“. Въведени са 30 клинични пътеки със съответните цени за всяка от тях. В чл.385 се определя начинът за оказване на болнична помощ, като се дава определението на клинична пътека и нейните основни компоненти.

Почти 13 години болничната помощ в страната се оказва и финансира по този метод, като за този период са извършвани множество промени в алгоритмите и цените на всяка от КП. Въпреки съществуващите резки несъответствия при прилагането им, досега не е извършван анализ, особено необходим след 2006 г., когато болничната система се финансира почти изцяло по този начин. Изискването за постоянен мониторинг на съответните промени е условие за недопускане на различия и необосновани промени в ценообразуването, което оказва пряко негативно действие върху болничната помощ, респективно на пациентите и влошава финансовите резултати. Дължи се на нормативни неясноти, неприлагане на законовите принципи, удовлетворяване на определени интереси и т.н.

Във връзка с това и на база опита и резултатите на една от големите болници - МБАЛ-Русе АД, която има широк спектър на дейности, във времето е имала договор с НЗОК за 224 клинични пътеки и средногодишен прием на около 32000 пациенти, се извърши анализ и оценка на този процес. Получените резултати са доказателство за значимост, коректност и достоверност на анализа на болничната дейност.

Съществено значение има създадената през 1999 г. информационна система, която предоставя пълна медицинска и финансова информация, адаптирана за различните вертикални и хоризонтални структурни управленчески звена в болницата. Това позволява постоянен и точен контрол на всички разходи за дейността на болницата, респективно за всички звена, както и персонално за всеки болен – преки и непреки.

Резултатите на болницата в последните 7-8 години са оптимизирани, а финансовият резултат в повечето години е положителен. Важна роля за това имат правилното структуриране на легловия фонд, броят на персонала, намаленият разход и цени на лекарства и консумативи и адекватното равномерно повишение на заплатите. Постоянният брой преминали болни както годишен, така и по отделните клинични пътеки, показва, че болницата е заела трайно своето пазарно място в региона. Тези фактори са основателна причина за висока достоверност на представените резултати, които могат да служат за обобщаващи изводи, предложения и заключения.

Поради специфичността на обработката и анализа на данните, както и почти еднаквите абсолютни и относителни показатели за последното десетилетие, се обработиха резултатите само за периода 2009 – 2012 година. За този

of managing medical processes through definition, assessment and standardization. There are several criteria to be abided by when selecting, developing and implementing a clinical pathway.

In Bulgaria, clinical pathways are first introduced in 2001 pursuant to Art. 379 and 380 (Section 3, ‘Hospital Care’) of the National Framework Contract. In the beginning, 30 clinical pathways are identified along with their respective prices. Article 385 stipulates the manner of rendering in-hospital care, the definition of a clinical pathway and its main components.

For a period of nearly 13 years now, in-hospital care has been rendered and funded using this model; obviously, algorithms and prices for each clinical pathway have been altered a number of times. In spite of drastic discrepancies occurring in the actual implementation process, to this point there has been no critical analysis on the method however necessary it may have been (particularly after 2006, when almost all hospital system funding began to come from the NHIF under the clinical pathways model). The requirement for constant monitoring of respective changes is a prerequisite to not allow unjustified changes in price formation having a direct negative influence on in-hospital care, patients and financial results. This is attributable to regulatory ambiguities, failure to apply the principles of law, satisfying certain interests etc.

In this regard and on the basis of the experience and results of one of the larger hospitals – MPHAT Rousse (performing a wide spectrum of healthcare services, having had NHIF contracts for 224 clinical pathways and an average annual admission of 32 000 patients) – we have analyzed and assessed the said process. The results serve as evidence of the significance, preciseness and credibility of the hospital operation analysis.

In 1999, an important step was made with the introduction of an information system designed to provide the various horizontal and vertical hospital management units with thorough medical and financial reports. It allows for constant and exact control of all hospital operation expenditures and/or hospital units; it also helps measure all costs - whether directly and indirectly - stemming from treating a patient.

The hospital results for the last 7 or 8 years have been optimized, and, financially, the balance is positive for most of them. This was achieved mainly by adequate restructuring of available beds and staff, decreased expenditures for medicines and medical consumables and an even and gradual increase of staff remuneration. The sustainable number of processed patients (both annual and in terms of separate clinical pathways) show that the hospital has established itself as a factor in the regional market. All of the above factors contribute to the high credibility of shown results which are subsequently used to draw conclusions and make suggestions for improvement.

Due to the particular nature of data analysis and processing and to the almost identical absolute and relative indicators for the last decade, we have included only the results for the period 2009 – 2012. Within this time frame, there are

период има относително малки промени в броя на клиничните пътеки, а информационната система и разпределението на финансовите потоци са на оптимално ниво.

Обработени и анализирани са всички клинични пътеки, по които е работено за периода, броят на преминалите болни за всяка година, както и средната годишна себестойност на преминал болен по всяка клинична пътека. Изчислените разходи са резултатни на тази себестойност и броя на болните за годината, а приходите са на база цената на НЗОК за съответната година, без да включват заплатените от НЗОК медицински изделия. Те са прибавени като приход за 4 години, за да коригират процента на реимбурсация както за съответната пътека, така и общоболничния за периода. Отделно са показани и сумите, доплатени от пациентите по КП 216 и по този начин могат да се посочат чистите медицински разходи за болния.

АНАЛИЗЪТ СЕ ИЗВЪРШВА В СЛЕДНИТЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

1. Анализ на цялостната дейност на болницата;
2. В зависимост от броя на болните, преминали по клинична пътека за една година, КП са разделени на 5 групи: до 30, до 100, до 300, до 500 и над 500 случая;
3. Допълнително клиничните пътеки са разделени на две групи. При разделянето им сме възприели разлика до и над 10% в средните годишни себестойности;
4. Отстранени са случаите с повече от 5% отклонение от средната себестойност и отново е извършена статистическа обработка и анализ на новата поредица;
5. Сравненена е медианата на всяка КП с цената на НЗОК, на фона на коефициентите на вариация и реимбурсация;
6. Всеки анализ е оценен в зависимост от вида на приема – спешен или планов.

ПЪРВО НАПРАВЛЕНИЕ - Броят на годишно преминалите болни през МБАЛ - Русе за периода е устойчив, със спад през 2010 г. поради наложен финансов лимит на всички болници в страната.

За 4 години са преминали 122331 пациенти по договор с НЗОК. През тези години е работено общо по 224 клинични пътеки, като броят в отделните години е с малки разлики. Устойчиви през годините са и сумите на приходите и разходите за година. Разходите се движат между 21414 хил. лв. през 2010 г. и 22569 хил. лв. - през 2009 г. Подобно е и разпределението на приходите – най-ниски са през 2010 г. – 16643 хил. лв., поради намаления по административен път прием, а най-високи – през 2012 г. 18689 хил. лв., поради увеличение на цените на някои клинични пътеки. Годишната реимбурсация варира от 76,9% за 2011 г., до 83,9% за 2012 г. Общите разходи за 4 години са 88719953 лв., приходите за периода са 70517714 лв. или болницата е получила от НЗОК над 18200 хил. лв. по-

a comparatively smaller number of changes in clinical pathways, and the information system and financial flow distribution function at an optimal level.

We have reviewed and analyzed all clinical pathways the hospital has worked on during the period, the number of treated patients for each year, and the average annual cost per processed patient for each of the clinical pathways. The calculated expenditures are a function of this cost and the numbers of patients for each year whereas revenues are calculated on the basis of the NHIF price for the respective year and do not include medical supplies reimbursed by the NHIF. They have been added as a revenue source for 4 years to adjust the reimbursement percentage for both the respective clinical pathway and the hospital as a whole. We have also reviewed money additionally paid by patients for CP 216; this way, we can distinguish pure medical costs per patient.

THE ANALYSIS IS PERFORMED IN THE FOLLOWING DIRECTIONS:

1. Overall hospital operation analysis;
2. Depending on the number of patients under a given clinical pathway annually, the CP's are divided in 5 groups: up to 30, 100, 300, 500 and over 500 cases;
3. In addition, clinical pathways are divided in two groups based on differences (up to 10% and over 10%) in average annual costs;
4. We have eliminated cases with more than 5% deviation from average cost and the batch has been statistically processed and analyzed;
5. We have compared the median of each CP with the price of NHIF having in mind the coefficients of variation and reimbursement;
6. Each analysis is assessed depending on the type of admission – emergency or planned.

DIRECTION ONE – The number of patients treated at MPHAT-Rousse for the period is sustainable; there is a decline in 2010 due to financial limit restrictions imposed to all Bulgarian hospital.

Over the four-year period, 122 331 patients have been treated under the contract with the NHIF; 224 clinical pathways have been worked under, with minimum differences between the years. The annual revenue and expenditure figures are also similar expenditures rise from BGN 21 414 thousand in 2010 to BGN 22 569 thousand in 2009. Revenues are distributed in a comparable manner – from a low of BGN 16 643 thousand (due to administrative restrictions) to BGN 18 689 thousand in 2012 (due to increased prices of some clinical pathways). The annual reimbursement's percentage varies from 76.9% for 2011 to 83.9% for 2012. The total expenditures of the hospital for the four-year period are BGN 88 719 953 whereas revenues are BGN 70 517 714; in other words, the hospital has received from the NHIF over BGN 18 200

малко, отколкото е изразходвала за дейността си. Общата реимбурсация за периода е 79,5%. (Табл.1) В тези суми не са включени медицинските изделия, платени както от НЗОК, така и от пациентите. След прибавяне на прихода от тях за годините както по съответните пътеки, така и към общите приходи, реимбурсацията се изменя както следва: на 80,5% с включване на заплатените от НЗОК медицински изделия и на 81,3%, когато се включат доплатените от пациентите суми. Независимо че общата реимбурсация се повишава с 2,3%, в отделните клинични пътеките, тя нараства неравномерно и по-значително.

Таблица 1. Разпределение на болни, приходи, разходи и реимбурсация за периода 2009 – 2012 г.

Година Year	брой болни Patients	приход Revenues	разход Expenditures	годишна реимбурсация Annual reimbursement
2009	31677	17923867	22569072	79,42%
2010	29062	16643120	21414991	77,72%
2011	29981	17261692	22450875	76,89%
2012	31611	18689035	22285015	83,86%
Общо Total	122331	70517714	88719953	79,48%

Анализът на реимбурсацията на всички КП показва, че най-голям е броят им в сегмента 40-80% - 87 (39%) с 55 хил. случая и финансова загуба около 19800 хил.лв. Под 30% и над 130% има единични КП с малък брой случаи, които не дават значимо отражение върху резултатите на болницата (Табл.2). Концентрацията на случаи бележи четири върха при КП 279 «Грижи за здраво новородено» (34%), 141 «Раждане» (53%), 52 «Сърдечна недостатъчност» (80%) и 102 «Бронхопневмония под 18 г.» (100%).

Таблица 2. Разпределение на клиничните пътеки според процента реимбурсация

% Реимбурсация % Reimbursement	Брой КП No. of CP	% от общия брой % of total
5-40	27	12
41-60	43	19, 1
61-80	46	20, 4
81-100	33	14, 7
101-120	30	13, 3
121-140	22	9, 8

Общо 149 КП (67%) с 90467 случая (74%) са реимбурсирани под 100% и загубите за болницата са 23230 хил. лв. С над 100% реимбурсация са 75 КП с 32 хил. случая и положителен финансов резултат над 5 млн.лв. Общият резултат за болницата е негативен, с над 18 млн.лв. загуба за четири години.

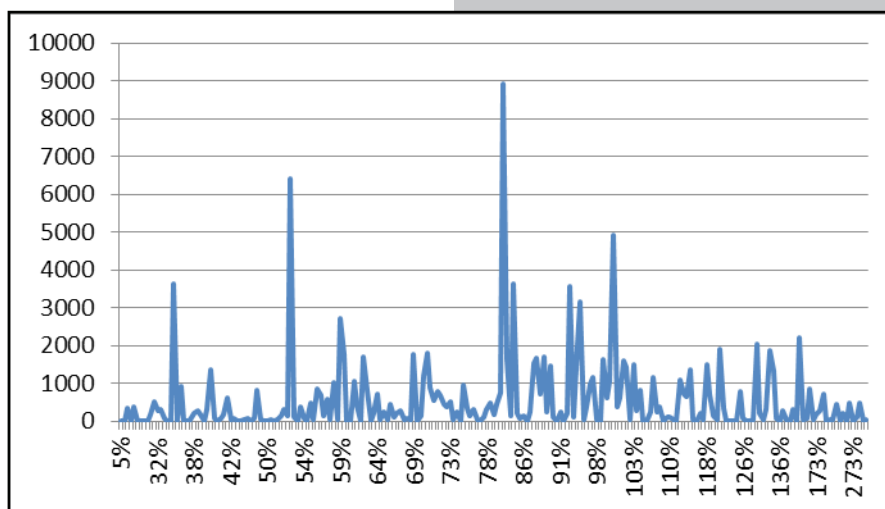
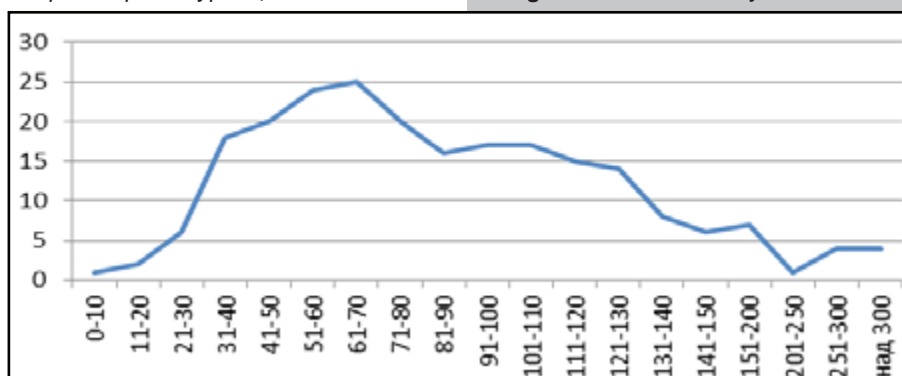
thousand less than it has spent. Overall reimbursement for the period is 79.5% (Table 1). This figure does not include medical articles paid for by patients and the NHIF. If we add revenues from those sources over the period of review to the respective clinical pathways and to total revenues, the percentage of reimbursement changes as follows: 80.5% including medical articles paid for by the NHIF and 81.3% if we include amounts paid by patients. Although there is slight increase in the overall reimbursement percentage (2.3%), there is an uneven and more significant increase as regards certain clinical pathways.

Table 1. Distribution of patients, revenues, expenditures and reimbursements between 2009 and 2012

The analysis of all reimbursed CP's shows that most of them are in the segment between 40-80% - 87 (39%) – 55 000 cases, financial loss around BGN 19 800 thousand. There are a limited number of CP's up to 30% and over 130% with few cases which do not have a significant reflection on the hospital results (Table 2). Case concentration has four peaks in CP 278 Healthy newborn (34%), 141 Childbirth (53%), 52 Cardiac deficiency (80%) and 102 Bronchopneumonia under 18 years (100%).

Table 2. Distribution of clinical pathways by percentage of reimbursement

A total of 149 CP's (67%) with 90 467 cases (74%) have been reimbursed under 100% resulting in loss for the hospital of BGN 23230 thousand. 75 CP's are over 100% reimbursed with 32 000 cases and a positive financial result of over BGN 5 million. The total financial results of the hospital for the four-year period is negative – a loss of over BGN 18 million.

Фигура 1. Разпределение % реимбурсация според брой случаи по КП**Fig. 1.** Distribution % reimbursement by number of cases under CP**Фигура 2.** Брой КП според % реимбурсация**Fig.2.** Number of CP by % reimbursement

ВТОРО НАПРАВЛЕНИЕ – болничният масив е разделен на отделни групи според броя на преминалите годишно болни.

В първа група са включени клиничните пътеки с по-малко от 30 случая годишно. В нея попадат общо 101 КП (44,7%). Броят преминали пациенти е 3456 (2,8%) при реимбурсация в групата 71% - по-ниска от общата на болницата за периода. Причината е, че редките случаи са по-тежки и по-скъпи и не могат да се компенсират от по-евтини. Цените на голяма част от пътеките са много ниски. Разходите в групата са 6,3%, а приходите – 5,6% от общите за периода. Процентът на реимбурсация е с много голям диапазон на разсейване – между 5% и 1689%. Всеки болен е недоплатен средно с 461 лв., в сравнение с общата група болни.

Във втора група – с до 100 случая годишно са 50 КП (22%) с 12188 случая (10%). Разходите за 4 години са 18,9%, приходите - 16,2%, а реимбурсацията е 68% - най-ниска от всички групи. От пътеките 20% са реимбурсирани под 50%, 48% са между 51-100%, а 32% са над 101%. След добавяне приходите за медицински изделия по 190, 191 и 216 клинични пътеки, процентът на реимбурсация в тях и в общата сума се повишава на 73%, а с доплатената от пациентите сума – 77%.

DIRECTION TWO – the hospital array is divided into separate groups based on the number of processed patients.

Group one includes clinical pathways with less than 30 cases a year, a total of 101 CP's (44.7%). The number of processed patients is 3456 (2.8%) with reimbursement within the group is 71% - lower than the hospital average for the period. The reason is that rare cases are more complicated and expensive and cannot be balanced by 'cheaper' ones. The prices of most pathways are very low. The expenditures within the group are 6.3% and revenues are 5.6% of the period total. The reimbursement percentage varies widely – between 5% and 1689%. Each patient is under-funded by BGN 461 as compared to the overall group.

Group two – up to 100 cases per year - 50 CP (22%) with 12 188 cases (10%). Expenditures for four years are 18.9%, revenues are 16.2%, and the reimbursement percentage is 68% (lowest of all groups). Of all clinical pathways within this group, 20% are reimbursed under 50%, 48% are reimbursed between 51 and 100%, and 32% are reimbursed over 101%. After we add revenues from sale of medical articles (clinical pathways 190, 191 and 216), the reimbursement percentage for the mentioned

Трета група – в нея са 44 КП (19,5%), клинични пътеки с от 100 до 300 случая. Преминалите болни са 31677 (25,9%), разходите – 29%, а приходите – 30,4%. Реимбурсацията за групата е сравнително висока – 83%, а по клинични пътеки 9,1% са под 50%, основната част са между 51-100% – 61,4% и 29,5% са над 101%.

Четвърта група – включва 20 КП (8,8%) от 300 до 500 случая, преминали общо 30888 души (25,2%). Разходите са 18,5%, а приходите – 20,9% от общите. Процентът на реимбурсация е 90% – най-висок от всички групи, като 10 (50%) са в диапазона 51-100%, 9 (45%) – над 101% и само една пътека е с под 50% реимбурсация.

Пета група – 11 клинични пътеки (4,9%) с над 500 случая с 44122 (36%) болни. Тук се намират най-оборотните КП, носещи най-голям приход и разход за болницата – разходите са 27,3%, а приходите – 27%, при реимбурсация 79%, а по отделни КП – 8 са в групата 51-100%, 2 над 101% и само една под 50%. Тук по-ниският процент реимбурсация се дължи на две от най-ниско оценените и реимбурсирани клинични пътеки: №141 и №279 – «Раждане и отглеждане на здраво новородено». Те са реимбурсирани съответно: 53% за раждане и 34% за отглеждане на здраво дете. По тях има общо над 10000 случая и определено може да се твърди, че болница, която има родилно отделение е с големи загуби, което оказва влияние на икономическата ѝ стабилност. Проблем, който има и голямо здравно демографско отражение.

От анализа на дейността на МБАЛ – Русе по клинични пътеки за периода 2009 - 2012г. се установява, че болница, работеща по голям брой клинични пътеки, с нерегулирани спрямо разходите цени, трябва да има постоянен контрол на разходите, оптимален и регулиран прием на болни, с балансиране на случаите. Този извод се отнася предимно за големи болници, които не могат да селекционират болните, а приемат всички тежки случаи по много профили, тъй като са високоспециализирани в почти всички направления, за разлика от повечето частни болници.

Изводът е, че най-недоплатени са клиничните пътеки с до 30 случая и на второ място до 100 случая годишно и увеличаването на броя преминалите болни води до повишени компенсаторни механизми и съответно подобрен финансов резултат. Естествено това правило не е универсално, тъй като има цени на пътеки, които болниците не са в състояние да компенсират и при по-интензивна работа.

ТРЕТО НАПРАВЛЕНИЕ - Пътеките с повече от 100 преминали болни \123 КП\, са разделени на две групи:

- 1) с годишни себестойности за четирите години - в рамките до 10% от средната;
- 2) със себестойности, различаващи се с над 10% от средната за една или повече от годините.

Броят случаи, както и близостта на финансовите резултати, позволява да се извърши коректен статистически анализ.

pathways and for the total amount increases to 73% (77% if we add amounts paid by patients).

Group three – it includes 44 CP's (19.5%) with 100 to 300 cases. The number of processed patients is 31 677 (25.9%), expenditures are 29%, and revenues are 30.4%. The reimbursement percentage for the group is relatively high – 83% (9.1% of all CP's are funded under 50%, 61.4% are funded between 51 and 100%, and 29.5% are funded over 101%.

Group four – it includes 20 CP's (8.8%) with 300 to 500 cases, total number of processed patients is 30 888 (25.2%). Expenditures are 18.5%, and revenues are 20.9% of total. The reimbursement percentage is 90% - highest of all groups – 10 CP's (50%) fall within the range 51-100%, 9 (45%) are over 101% and only one pathway is funded under 50%.

Group five – 11 CP's (4.9%) with more than 500 cases, or 44 122 (36%) processed patients. This group contains CP's with comparatively highest turnovers accounting for a great share of expenditures and revenues – expenditures are 27.3%, and revenues are 27%, reimbursement percentage is 79% (8 CP's are within the range 51-100%, 2 are over 101% and only one is funded under 50%). Here, the lower reimbursement percentage is due to two CP's with some of the lowest values of reimbursement - No 141 and No 279 (childbirth and healthy newborn) – with reimbursement percentage, 53% and 34%, respectively. More than 10 000 cases are processed under those CP's and one can definitely state that a hospital maintaining a maternity ward suffers substantial financial losses which may affect its economic stability. It is also a problem of great demographic importance.

The analysis of the activity of MPHAT – Rousse for work performed under clinical pathways between 2009 and 2012 reveals that any hospital working under contract with the NHIF for CP's with prices not reflecting actual expenditures must employ a strict cost control, optimal patient admission and balancing of case. This conclusion mainly refers to large, highly-specialized hospitals unable to select between different case profiles because they must work in various directions, unlike most privately-owned hospitals.

It can be safely assumed that CP's with up to 30 cases a year (in the first place) and CP's with up to 100 cases a year (in second) have the lowest degree of reimbursement as compared to actual expenditures; a higher number of processed patients under such clinical pathways leads to better compensation mechanisms and improved financial results. However, this rule is not universally applicable as there are some clinical pathways the lower prices of which cannot be outweighed even by a greater number of processed patients.

DIRECTION THREE – Pathways with more than 100 treated patients (123 CP's) are divided into two groups:

- 1) Annual cost for the four years – within 10% of average
- 2) Annual cost for one or more of the four years outside 10% of average.

В първа група влизат 36 клинични пътеки (29,3%), по които са преминали общо 45563 пациенти (37,2%). Общата реимбурсация е 86,7%, т.е. по-висока от общата за периода (79,5%). Установи се зависимост между включените в клиничните пътеки кодове на клинични диагнози, т.е. клинични пътеки с най-голям брой кодове са с нисък коефициент на вариация и добра реимбурсация. Процентът на реимбурсация в групата варира от 32% до 252%, като под 80% са 15 КП (41,7%), а над 81% - 21 КП (58,3%). Това разпределение е относително по-добро от общото за всички КП, където 80% е средата на разпределението – под него са 51%, а над него 49%. Съотношението спешни: планови е почти равно. До 60% коефициент на вариация имат 20 КП (55,6%), а над 61% - 16 КП (44,4%), като плановите пътеки са предимно в зоната под 60%, а повечето от спешните са над 61%.

Втора група – включва 87 КП (70,7%), чиято себестойност се различава с повече от 10% за една или две години. Броят на болните в групата е 72082 (58,9%). Реимбурсацията в групата е 74,5% - значително по-ниска от общата и от тази на първа група. След добавяне на сумата от консуматива, платен от НЗОК и доплащанията от пациентите, се увеличава на 77,4%. Причините за това са комплексни, но основните са:

1. по-неблагоприятно съотношение между спешни и планови пътеки – 61% към 39% в полза на спешните;
2. съчетание на пътеки с по-ниска реимбурсация и по-висок коефициент на вариация.

Анализът на тези показатели сочи следното:

1. Във втора група под 80% реимбурсация са 48 пътеки (55,2%), а над 81% - 39 пътеки (44,8%), като най-ниската стойност е 19%. За сравнение в първа група тези цифри са съответно 41,7% към 58,3%, като там има само една пътека под 40% реимбурсация.
2. Подобна е ситуацията и с коефициента на вариация: под 60% са 35 пътеки (40,2%), а над 61% - 52 (59,8%), с най-висока стойност 204%. За сравнение в първа група съотношението е 55,6% към 44,4% (най-висока – 127%).

Съвпадението между средноаритметичната стойност от себестойностите за 4 години и получената средна себестойност от целия масив по пътеки е потвърждение, че болните с различна себестойност са разпределени относително равномерно в годините и много скъпите и поевтините случаи се уравновесяват. Тази стабилност на резултатите сочи, че макар да са валидни само за тази болница, те отразяват тенденции спрямо цените на НЗОК и могат да бъдат взети предвид като обективен факт при бъдещо ценообразуване.

За обяснение на големите различия при заплащането от НЗОК на болни, чиято себестойност е многократно по-голяма както от средната за болницата, така и от касовата цена, се използва отстраняване на 5% от скъпите случаи. В новополучените таблици се установяват: процентът намаление на себестойността, разликата в коефициента на

The number of cases and the proximity in financial results allow for a precise statistical analysis.

Group one includes 36 CP's (29.3%) with a total of 45 563 processed patients (37.2%). Total reimbursement is 86.7%, higher than the period of review average (79.5%). A dependency is established between the clinical diagnosis codes included in the clinical pathways, i.e. pathways with greater number of codes have a low coefficient of variation and good reimbursement percentage (values between 32% and 252% for the group, up to 80% are 15 CP's, or 41.7%, and over 81% are 21 CP's, or 58.3%). This distribution is relatively better than the average for all CP's where 80% is the distribution border – 51% of CP's are below, and 49% are above it. The emergencies-planned interventions ratio is almost equal. 20 CP's have up to 60% coefficient of variation (55.6%), and 16 CP's (44.4%) have over 61% coefficient of variation; planned intervention pathways are mostly in the up-to-60% zone, and most emergency pathways are over 61%.

Group two – includes 87 CP's (70.7%) the cost of which differs by more than 10% for one or two years. The number of processed patients within the group is 72 082 (58.9%). The reimbursement percentage is 74.5% - much lower than the average and group one. After we add the amount for medical consumables paid by the NHIF and the patients, the percentage goes up to 77.4%. There are many reasons for that but the basic ones are:

1. Less favorable ratio between emergencies and planned interventions – 61% to 39%, respectively;
2. A mixture of pathways with lower reimbursement percentage and higher coefficient of variation.

The analysis of indicators shows the following:

1. There are 48 CP's in group two with up to 80% reimbursement (55.2%), and 39 CP's are with over 81% reimbursement (44.8%), the lowest value being 19%. Those figures for group one are 41.7% to 58.3%, respectively, whereas there is only one pathway with under-40% reimbursement.
2. The case with the variation coefficient is similar: 35 CP's are under 60% (40.2%), and 52 are over 61% (59.8%), the highest value being 204%. Those figures for group one are 55.6% to 44.4% (highest – 127%).

The coincidence between the average value of costs over a four-year period and the average for the whole array of clinical pathways is evidence that cases with different costs are distributed evenly over the years and there is a balance between the most expensive and cheapest ones. This sustainability of results, although valid for the specific hospital's performance, can be deemed to reflect trends in comparisons between the NHIF prices and actual costs and can be considered as guidelines in future price formation.

In order to explain the drastic differences in reimbursement by the NHIF for cases with costs much higher than both the hospital average and the sales price, we eliminate

вариация „преди-след“, както и новата максимална стойност на фона на себестойността и касовата цена. Намерена е разлика между групите в диапазона с намаление до 10% - в първа група там се намират 25 КП-69,4% от всички, докато при втора група са 41 КП-47,1%. В следващия диапазон 10-20% от първа група са 11 КП-30,6%, а от втора - 37 КП-39,4%. От втора група има и 9 пътеки (10,3%) с намаление над 20% (Табл.3). Тези разлики са очаквани предвид по-значителната вариация на стойностите във втората група. Същата е и тенденцията при коефициентите на вариация в групите. Показателно е, че в групата с над 20% снижение на себестойността, при всички КП коефициентът на вариация е с високи стойности и варира от 124 до 204%, като се установява и корелация между намалението на себестойността и критерия спешност.

Таблица 3. Намаление на себестойността след отстраняване на 5 % случаи

Намаление Decrease %	Първа група Group 1		Втора група Group 2		Общо Total	
	Брой Number	%	Брой Number	%	Брой Number	%
> 5%	3	13.9%	12	13.8%	17	13.9%
5 - 10 %	20	55,5%	29	33.3%	49	39,8%
10 - 15 %	6	16,7%	23	26.5%	29	23.6%
15 – 20 %	5	13,9%	14	16.1%	19	15.49%
< 20%	0	0	9	10.3%	9	7.3%
Общо	36	100%	87	100%	123	100%

В диапазона до 10% намаление се намират 70% от плановите и 43,8% от спешните пътеки. В останалите диапазони плановите са разпределени равномерно, а спешните са концентрирани в групата –над 10% намаление. От прегледа на промените в коефициента на вариация се установява, че високият коефициент корелира със спешния профил на пътеката. Запазването на коефициента на вариация над 60% след отстраняването означава, че разсейването се дължи на системен проблем, а не на голям брой аутлайъри. Обичайно плановите пътеки са с нисък коефициент на вариация, а ако е по-висок – спада значително след отстраняване на силно отклоняващите се случаи.

Логичен е изводът, че независимо от методите, отстраняването на 5% от силно отличаващите се случаи не води до значими, определящи посоката промени. Първоначалният статистически анализ е достатъчен, за да определи параметрите на дадена поредица от стойности, както и да разграничи добре рязко отличаващите се случаи, които да се анализират индивидуално и системно.

5% of the most expensive cases. From thus obtained new tables, it is visible: the percentage of decrease in cost, the difference in the coefficient of variation ‘before-after’, and the new maximum value of cost and sales price. A difference is established between the groups within the 10%-decrease range – in group one thereof, there are 25 CP’s (69.4% of total), and in group two there are 41 CP’s (47.1%). Within the next range 10-20%, 11 CP’s are from group one (30.6%), and 37 CP’s are from group two (39.4%). There are also 9 CP’s from group two (10.3%) with decrease of more than 20% (Table 3). Those differences are expected considering the more substantial variation of values within group two; the same trend applies to the coefficients of variation. A lot of attention may be drawn to the fact that for all CP’s within the group with more than 20% decrease in cost, the coefficient of variation is high (from 124 to 204%), and a correlation is established between the decrease in cost and the emergency criterion.

Table 3. Cost decrease after eliminating 5 % cases

The up-to-10% range contains 70% of planned and 43.8% of emergency pathways. In the other ranges, planned interventions are evenly distributed, and emergencies are concentrated in the over-10%-decrease group. If we review the changes in the coefficient of variation, we can observe that a high coefficient is related to the emergency profile of the pathway. If the coefficient remains over 60% after the elimination, the dilution is due to a system problem rather than a great number of outliers. Planned pathways usually have a low coefficient of variation; if it higher, its value drops significantly after eliminating cases with great deviations.

It is therefore a logical conclusion that regardless of the selected methods the elimination of 5% of cases with greater deviations does not lead to significant, trend-setting changes. The initial statistical analysis is sufficient to determine the parameters of a given sequence of values and to distinguish specific cases for further individual and systematic review.

ПЕТО НАПРАВЛЕНИЕ - съществено е да се отбележи, че при повечето от пътеките се установи асиметрично разпределение на случаите, при което средната себестойност не е близо до центъра на хистограмата, а е отклонена, понякога значително, вдясно. С цел да се диференцират по-ясно клиничните пътеки с най-тежко недофинансиране, се използва като критерии и медианата.

КП са разделени в двете групи на подгрупи – с медианна по-висока и по-ниска от цената на НЗОК. В това изследване са използвани като уточняващи критерии и коефициентите на реимбурсация и на вариация.

В първа група, включваща 36 КП, беше установено, че при 16 (44,4%) от тях медианата е с по-висока стойност от цената на НЗОК. Сравнението с останалите 20 пътеки от групата (с медианна по-ниска от цената на НЗОК) показва значителни разлики. Първата е, че 15 от 16 пътеки в тази подгрупа са с реимбурсация под 80%, докато всички 20 от втората са с реимбурсация над 80%, като 12 са над 100%. При коефициента на вариация разликите между двете подгрупи не са значителни, въпреки че при коефициент под 60% преобладават тези от първа подгрупа, а над 60% - тези от втората. Важно е да се отбележи, че при коефициент на вариация над 60% повече от 70% от всички пътеки са спешни.

Във втора група, с по-значителна вариация на годишните себестойности, са включени 87 клинични пътеки. Тук наблюдаваните зависимости са подобни, но по-ясно очертани поради по-големия брой случаи. Броят на пътеките с касова цена по-ниска от медианата е 44 – почти равен на тези с цена по-висока от медианата - 43. Очаквано в първата подгрупа 41 пътеки са с реимбурсация под 80% и само 3 – от 81 до 100%. Във втората подгрупа картината е противоположна – само 7 пътеки са с реимбурсация между 60 и 80%, докато останалите 36 са над 80%, като 23 са над 100%.

От изложените данни може да се заключи, че медианата може да се използва като информативен критерии (анализирана заедно със средната себестойност) при определяне по-коректна стойност на КП. Разглеждането ѝ в контекста на коефициента на вариация насочва към определени пътеки, където трябва да се търсят значително отклонени случаи – общо като тенденция и индивидуално - в търсене на конкретни причини.

ШЕСТО НАПРАВЛЕНИЕ - по критерия за вид на приема са обособени условно 2 групи: предимно спешни и предимно планови, т.е. преобладаващи повече от 50% от съответните групи. Причината за включване на този показател е да се потърси зависимост между вида на приема, процента реимбурсация и коефициента на вариация. Както по литературни данни, така и опитът на болницата показват, че спешните случаи имат много по-висока вариативност на стойностите и по-висок процент на рязко отличаващи се случаи. От 224 КП, по които болницата е работила за периода 2009-2012г., 130 (58%) са предимно спешни и 94 (42%) - предимно планови. Разпределението на КП в таблицата на възходящата скала на

DIRECTION FIVE – it's essential to note that most clinical pathways are characterized by an asymmetrical distribution of cases whereas the average cost is not close to the center of the histogram but is rather diverted, sometime substantially to the right. Median is also used as a criterion to distinguish clinical pathways that need the most additional funding.

CP's are divided in subgroups within the two groups – with a median higher and lower than the NHIF price. In this study, the coefficients of reimbursement and variation are also utilized as correction criteria.

Let us review group one containing 36 CP's – it is established that 16 of them (44.4%) have a median higher than the NHIF price; the comparison with the remaining 20 CP's (the median of which is lower than the NHIF price) reveals substantial differences. The first characteristic is that 15 out of 16 CP's in this subgroup are reimbursed under 80% whereas all 20 of the second subgroup are reimbursed over 80%, 12 of them over 100%. There are no significant differences in the coefficient of variation although most CP's with coefficient under 60% fall within the first subgroup, and most CP's with coefficient over 60% - in the second. It is important to mention more than 70% of CP's having a coefficient over 60% are emergency cases.

In group two, there are 87 clinical pathways with significant variation in annual costs. Here, we can observe similar dependencies; they are even more distinct due to the higher number of cases. The number of pathways with a sales price lower than the median is 44 – almost equal to the number of those with a sales price higher than the median (43). It is therefore natural that 41 of the CP's in the first subgroup are reimbursed under 80% and only 3 are reimbursed from 81 to 100%. We observe an opposite picture in the second subgroup – only 7 CP's are reimbursed between 60 and 80%, and the remaining 36 are reimbursed over 80% (23 of them over 100%).

We can conclude from the above data that the median may be used as an information criterion (analyzed together with the average cost) when calculating more precise prices of clinical pathways. If the median is reviewed within the context of coefficient of variation, attention is drawn towards specific pathways; it is there that we should look for substantially deviated cases – both as a trend and individually – in search for specific reasons.

DIRECTION SIX – two groups are determined according the type of admission: predominantly urgent and predominantly planned (wherein the respective cases form more than 50% of the group). The reason to include this indicator is to look for a dependency between the type of admission, the reimbursement percentage and the coefficient of variation. Both statistical information and the hospital's experience show that emergency cases have a higher variability of values and a higher percentage of drastic deviations. The hospital has worked on 224 CP's between 2009 and 2012; out of them, 130 (58%) are mostly emergencies and 94 (42%) are mostly planned. The distribution of CP's in the upscale paradigm according to

пътеките според процента на реимбурсация, показва че в диапазона под 100% реимбурсация се намират 98 спешни КП (75,4%) и 55 планови (58,5%), а над 101% реимбурсация съотношението е 32 (24,6%) и 39(41,5%) в полза на плановите. От тези данни е очевидна диспропорцията в заплащането, което се дължи на факта, че този критерий не е вземан предвид досега. Това създава неравнопоставеност в заплащането на сродни процедури, напр. лапароскопска и конвенционална холецистектомия, обикновена и заклещена херния – близки цени, без да се отчита спешността на приема и несравнимо по-дългият среден престой поради разликата в патологията. Друг показател, обективизиращ разликата при двата вида прием, е коефициентът на вариация. При изследваните 123 КП с повече от 100 случая са включени 73 \59,3%\ спешни и 50 \40,7%\ планови КП. Разпределението им по диапазони на вариация е както следва: до 60% - 26 спешни КП (35,6%) и 29 планови КП (58%), до 100% - 24 спешни КП (32,9%) и 13 планови КП (26%) и над 100% - 23 спешни КП (31,5%) и 8 планови КП (16%). Различията са съществени и не може да бъдат пренебрегнати, поради значимото влияние на разсейването на случаи в дясната част на графиката за себестойности на съответната клинична пътека.

Това е показател, че видът на приема също може да се използва за регулатор на дейността от НЗОК. Плановите пътеки имат почти константен брой, който подлежи на контрол, както и листа на чакащи болни.

ИЗВОДИ:

1. Клиничните пътеки от първа група \под 30 случая годишно\ са предимно от рядко срещани заболявания, които имат значение за повишаване професионалния опит на персонала, независимо че черпят голям диагностичен и терапевтичен ресурс. Такива заболявания трябва да подлежат на проверка от съответната РЗОК и да се доплаща изразходваната над касовата цена сума, тъй като при такъв малък брой болни е трудно да се формира коректна цена.
2. От формираните две групи пътеки, на базата на разлики в средната годишна себестойност, в първа група средните годишни себестойности не се различават с повече от 10%, а във втората, с по-големи разлики в годишните себестойности, се установи, че в първата група коефициентът на вариация е по-нисък при по-висок процент на реимбурсация и обратно във втора група – по-висок коефициент на вариация и по-нисък процент на реимбурсация. Това се дължи на по-големия брой силно отличаващи се случаи с висока себестойност.
3. След отстраняване на 5% от случаите с най-високи стойности, получените нови статистически параметри формираха следните закономерности:
 - процентът снижение на себестойността е по-значителен в групата с разлики в годишните себестойности повече от 10% от средната;

the reimbursement percentage shows that 98 emergency CP's (75.4%) and 55 planned intervention CP's (58.5%) are within the under-100%-reimbursement range; the proportion for the over-100% range is 32 (24.6%) to 39 (41.5%), respectively. Those data make the disproportion in reimbursement obvious; moreover, it is a criterion that has never been considered in the price formation process until now. This irregularity helps explain why similar procedures (such as laparoscopic vs. conventional cholecystectomy or regular vs. incarcerated hernia) have similar prices that do not reflect emergency admission and/or considerably longer hospital stay due to differences in pathology. Another indicator objectifying the difference between the types of admission is the coefficient of variation. Out of the reviewed 123 CP's with more than 100 cases, 73 (59.3%) are emergencies and 50 (40.7%) are planned. The distribution in ranges of variation is, as follows: up to 60% - 26 emergency CP's (35.6%) and 29 planned CP's (58%), up to 100% - 24 emergency CP's (32.9%) and 13 planned CP's (26%) and over 100% - 23 emergency CP's (31.5%) and 8 planned CP's (16%). The discrepancies are too substantial to overlook due to the influence of the case dilution in the right part of the graph for costs of the respective clinical pathway.

This is evidence that the type of admission may also be used as a regulator of the NHIF operation. Planned clinical pathways have an almost constant number which may be controlled through waiting lists.

CONCLUSIONS:

1. The clinical pathways of group one (up to 30 cases a year) are mostly rare conditions that are essential to improve the staff's expertise notwithstanding they utilize substantial diagnostic and therapeutic resource. Such conditions must be subject to inspection by the local RHIF and the amounts spent above the sales price should be reimbursed additionally as it is very difficult to form a specific price with so few processed patients.
2. We have distinguished two groups of clinical pathways on the basis of differences in average annual cost (group one – average annual costs have a deviation of up to 10%, group two – differences are higher); we have concluded that in group one the coefficient of variation is lower when the percentage of reimbursement is higher while the opposite is true for group two – higher coefficient of variation and lower percentage of reimbursement. This is attributable to the higher number of distinctive case with greater costs.
3. After eliminating 5% of the cases with the highest values, we obtain new statistical parameters forming the following regularities:
 - The percentage of decrease in cost is more substantial in the group containing cases with annual differences higher than 10% of the average;

- корелация между коефициента на вариация и процента снижение на себестойността, т.е. по-голямо снижение на новата себестойност при по-висок коефициент на вариация. Особено показателна е тази връзка в групите с намаление на себестойността повече от 15%, като в тази група преобладават предимно спешните пътеки.
- 4. Извършената оценка на себестойността спрямо цените на НЗОК с помощта на медианата, показва следните закономерности:
 - при медиана по-висока от касовата цена, реимбурсацията е под 80% и обратно;
 - видът на приема \спешен или планов\ оказва влияние на коефициента на вариация, като при спешните случаи той е по-висок. Същият не оказва значимо влияние на процента на реимбурсацията. Това може да се обясни с по-голям брой екстремни случаи и несвършеното финансиране.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Борисов, В., Зл. Петрова. Управление на приоритети – управление чрез приоритети (актуални методически съображения) // Медицински мениджмънт и здравна политика, МР, 31, 2000, № 1, с.3-9.
Borisov,V., Z.Petrova. Management priorities - management by priorities (current methodological considerations) // Medical Management and Health Policy
2. Букарев, И. Бюджетът на здравеопазването за 1995 година. Реалности, възможности, перспективи. // Социална медицина. 1995, №
Bukarev, I., Health budget for 1995. Realities, possibilities, prospects. // Social Medicine. 1995
3. Вуков, М. Връзка между информатика, мениджмънт и подходите, основани на доказателства в медицината и здравеопазването. // Социална медицина. 2005, № 4, 35.
Vukov, M. Link between IT, management approaches and evidence-based medicine and Health Care. // Social Medicine. 2005, № 4, 35.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Минчо Вичев
Национален център по обществено здраве и анализи
Бул. Акад. Иван Гешов 15,
1341, София
E-mail: mvichev@mail.bg

- Correlation between the coefficient of variation and the percentage of decrease in cost, i.e. greater decrease of the new cost if the coefficient of variation is higher. This relation is especially visible in the group where cost is decreased by more than 15% (predominantly emergency cases).
- 4. The assessment of cost performed with the help of the median in comparison to the NHIF prices revealed the following regularities:
 - When the median is higher than the sales price, reimbursement is under 80%, and vice versa.
 - The type of admission (emergency or planned) affects the coefficient of variation – it is higher in emergency cases. However, the coefficient does not influence the reimbursement percentage which may be explained with the higher number of extreme cases and the flawed funding model.

4. Димова, А. Попов, М. Метод за организационна диагностика на болницата и нейното управление. Анализ на структури, връзки, функции и лидерски стил в болничното управление. // Социална медицина, 10, 2002, № 4, 28-30.
Dimova, A., Popov, M. Method for organizational diagnosis of the hospital and its management. Analysis of structures, relations, functions and leadership style in hospital management. // Social Medicine, 10, 2002, № 4, 28-30 ..
5. Салчев, П. Здравна икономика. // Практически подходи. София: Издателство "Пропелер", 2007.
Salchev, P. Health Economics. // Practical approaches. Sofia: Publishing House "Propeller", 2007.
6. Салчев, П., Христов, Н. Приложение на "бенчмаркинг" в болничния мениджмънт. // Социална медицина, 14, 2006, № 4, 34-38.
Salchev, P., Hristov, N. Application of "benchmarking" in hospital management. // Social Medicine, 14, 2006, № 4, 34-38.

Address for correspondence:

Mincho Vichev, MD
National Center of Public Health and Analyses
Blvd Acad. Ivan Geshov, No.15
Sofia 1431
E-mail: mvichev@mail.bg

ПРЕЖИВЯЕМОСТ НА ОПЕРИРАНИТЕ ПАЦИЕНТИ С МЕТАХРОННИ И СИНХРОННИ ЧЕРНОДРОБНИ МЕТАСТАЗИ ОТ КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ

Иван Василевски, Ивелин Такоров, Васил Михайлов,
Евелина Одисеева, Никола Владов

*Клиника по чернодробно-панкреатична хирургия и
трансплантология, ВМА, София*

РЕЗЮМЕ

Обхванати са 180 лица с метастази от колоректален рак - 79 с метакронни метастази и 101 със синхронни. Изследването не намира значима разлика в преживяемостта на оперираните с метакронни и синхронни метастази. Не се установява значимо влияние върху преживяемостта на факторите, свързани с характеристиките на тумора при двете групи. Многофакторният анализ отдава значимо влияние върху преживяемостта при метакронните и синхронните метастази на техния брой, размера на метастазите, разпределението им, типа на чернодробната резекция, като ранговото място на факторите в моделите е много близко. Въпреки наличието на фактори, свързани с лоша прогноза при пациентите със синхронни и метакронни КРЧМ, по-агресивното хирургично поведение и химиотерапия повлияват благоприятно преживяемостта при пациентите с напреднал КРК.

ВЪВЕДЕНИЕ

Колоректалният карцином (КРК) метастазира най-често в черния дроб. Значителен е делът и на други висцерални метастази. При поставяне на първоначалната диагнозата 15-25% от пациентите вече имат чернодробни метастази (ЧМ) (1,2).

Метастазите, появили се в черния дроб след интервал от резекцията на първичния тумор, се наричат метакронни (МЧМ) и се откриват при над 40% от всички пациенти с този тумор. В повечето случаи се откриват до 2 години след поставянето на първоначалната диагноза, но може да се установят и до 5 години след резекцията на първичния КРК (3). Пациенти в III клиничен стадий на КРК имат над 8 пъти по-висок риск за развитие на ЧМ от пациентите в I стадий. Рискът от развитие на метакронни метастази намалява с времето. Локализацията на първичния тумор не е сигнификантно значима за развитието на метакронни ЧМ (2). Напоследък се приема, че така наречените МЧМ, всъщност съществуват още при поставянето на диагноза-

SURVIVAL OF OPERATED PATIENTS WITH METACHRONOUS AND SYNCHRONOUS LIVER METASTASES FROM COLORECTAL CANCERS

Ivan Vasilevski, Ivelin Takorov, Vasil Mihailov,
Evelina Odiseeva, Nikola Vladov

*Clinic of Hepatobiliary - Pancreatic Surgery and
Transplantology, Military Medical Academy, Sofia*

ABSTRACT

The study covered 180 patients with metastatic colorectal cancer - 79 with metachronous and 101 with synchronous metastases. The results revealed no significant difference in the survival of the operated individuals with metachronous and synchronous metastases. No significant influence of the factors related to the characteristics of the tumor on survival in both groups was found. The multivariable analysis showed that the number, size, distribution and type of metachronous and synchronous metastases as well as the liver resection type had significant impact on survival and the ranking of the factors in the models was close. Despite the presence of factors associated with poor prognosis for patients with synchronous and metachronous CRLM, aggressive surgery and chemotherapy behavior favorably influenced the survival of patients with advanced colorectal cancer.

INTRODUCTION

Colorectal carcinoma (CRC) develops metastases mainly in the liver. The share of other visceral metastases is also significant. When the primary diagnosis is determined some 15-25% of the patients already have liver metastases (LM) (1,2).

Metastases that have appeared in the liver some time after the resection of the primary tumor are called metachronous (MLM) and are detected in more than 40% of all patients with this tumor. In most cases they are detected up to two years after determining the primary diagnosis but they also can be found up to 5 years after the resection of the primary CRC (3). Patients in the 3rd CRC clinical stage are exposed to 8-fold higher risk for development of LM than 1st stage patients. The risk for development of metachronous metastases decreases over time. The localization of the primary tumor is not significant for MLM development (2). Currently it is accepted that the so-

та КРК. Подобряването на качеството на диагностичните методики през последните години, позволява ранното откриване на малки чернодробни тумори. Така се променя пропорцията на пациентите с неразпознати оккултни ЧМ, които преди време биха се класифицирали като такива без метастази. Тези пациенти с малки ЧМ имат относително добра преживяемост (4).

Като синхронни се определят метастазите, открити при предоперативния скрининг или по време на резекция на първичния тумор (2, 5, 6) и открити в рамките на 3 (7,8) или 12 месеца (9,10) от първоначалната диагноза КРК.

Не съществува все още консенсус по отношение на определянето за синхронно и метасинхронно заболяване. Най-общо може да се каже, че разликата между синхронното и метасинхронно заболяване може да се обясни с туморната биология, респ. хода на болестта. Не е ясно дали пациентите със синхронни или метасинхронни метастази може да представляват две различни категории на КРК. Съществуват малък брой сравнителни кликопатологични характеристики между пациенти с метасинхронни и синхронни метастази (7,8,9). Тези проучвания обхващат малък брой пациенти, оценени са ограничен брой клинични и патологични функции.

Настоящото изследване е ретроспективно и има за цел да анализира (за първи път у нас) клиничните и патологични характеристики при напреднал КРК за пациенти с метасинхронни и синхронни метастази, с оценка влиянието на различни фактори върху резултатите от оперативното лечение, по данни на Клиниката по чернодробно-панкреатична хирургия и трансплантология към ВМА-София.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Обхванати са 180 лица с ЧМ от колоректален карцином. Информацията за пациентите е събрана ретроспективно (вкл. от Националния раков регистър). От тях с метасинхронни метастази са 79, а със синхронни - 101 пациенти. В групата с метасинхронни 43 са мъже, а 36 жени, а при синхронните съответно - 64 мъже и 37 жени. Средната възраст на лицата в двете групи е 60 години (59.96 г и 60.25 г). Във всяка от групите лицата до 60 и над 60 години са почти еднакъв брой.

Диагностицирането и предоперативното стадиране на пациентите е извършено по стандартизиран в клиниката алгоритъм от интердисциплинарен екип: хирурзи, гастроентеролози, онколози, анестезиолози, специалисти по образна диагностика и други специалисти. Пациентите са оперирани в Клиниката по чернодробно-панкреатична хирургия и трансплантология на ВМА през периода 2004-2011 година. Като синхронни са приети метастазите, диагностицирани едновременно с поставянето на диагнозата първичен КРК или преди откриване на първичното огнище, както и тези открити по време на резекцията на първичния тумор. За резектабилни са приети пациентите, при които е налице локален контрол върху първичния тумор, липса на нерезектабилно екстрахепатално заболяване и очаквано възможно отстраняване на всички чернодробни лезии, с оставяне на достатъчен чернодробен паренхим за избягване на ЧН, в съответствие с консенсусите на Society

called MLM in fact exist yet at setting the CRC diagnosis. The improvement of the quality of diagnostic methods in the recent years enables the early detection of small liver tumors. Thus the rate of patients with unrecognized occult LM that before would be classified as having no metastases is altered. Those patients with small LM have relatively good survival (4).

Synchronous metastases (SM) are those that are detected by the preoperative screening or during the primary tumor resection (2, 5, 6) and detected within 3 (7, 8) or 12 months (9, 10) after the primary CRC diagnosis.

There is yet no consensus on the definition of synchronous and metachronous state. Generally it could be stated that the difference between synchronous and metachronous state could be explained with tumor biology, respectively the disease progress. It is not clear whether the patients with SLM or MLM are to be classified in two different CRC categories. There are a few comparative clinical-pathological characteristics between patients with MLM and SLM (7, 8, 9). Those studies cover a small number of patients and assess a limited number of clinical and pathological functions.

The presented study is retrospective and aims to analyze (for the first time in Bulgaria) the clinical and pathological characteristics of advanced CRC in patients with MLM and SLM, assessing the impact of various factors on the results from the operative treatment, based on the experience and evidence of the Clinic of Hepatobiliary - Pancreatic Surgery and Transplantology, Military Medical Academy

MATERIAL AND METHODS

The study covered 180 individuals with LM from CRC. The patients data were collected retrospectively (including data provided by the National Cancer Register). MLM were reported in 79 of the patients and SLM - in 101. In the group with MLM there were 43 men and 36 women while in the SLM group there were 64 men and 37 women. The mean age of the patients in both groups was 60 years (59.96 and 60.25). The number of individuals aged 60- and 60+ in each group was almost equal.

The diagnosing and preoperative staging of the patients was performed following an algorithm, standardized at the Clinic by an interdisciplinary team: surgeons, gastroenterologists, oncologists, anesthesiologists and radiologist specialists in image diagnostics and in other fields. The patients were operated at the Clinic in the period 2004-2011. Metastases diagnosed together with primary CRC or before detecting the primary foci as well as those found during primary tumor resection were considered as synchronous. Patients with available local control on the primary tumor, lack of unresectable extrahepatal disease and expected possible elimination of all liver lesions with a sufficient amount of liver parenchyma remnant to avoid liver failure were recognized as resectable in compliance with the Consensus of the Society of Surgical Oncology

of Surgical Oncology (SSO) и American Hepato-Pancreato-Biliary Association (AHPBA) за дефиниране на резектабилността (11). Групирането на чернодробните метастази е извършено по Японската класификация (12).

Анализиран са демографски и клиникопатологични данни за пациентите, оперативното лечение и постоперативните резултати. Оценени са различни фактори при чернодробните резекции и влиянието им на преживяемостта.

Статистическият инструментариум включва описателни и оценъчни методи, параметрични и непараметрични методи, анализ на преживяемостта по Каплан Майер, методът на Кокс регресията, логистичната регресия, методът на Life tables и други.

РЕЗУЛТАТИ

По-важните характеристики на изследваните групи пациенти са отразени на табл.1.

Табл.1. Характеристики на обхванатите лица с метастазни и синхронни ЧМ

ПРОМЕНЛИВИ	МЕТАХРОННИ		СИНХРОННИ		P
	абс.брой	%	абс.брой	%	
Възраст					
≤60	38	48,1	49	48,5	1.1
>60	41	51,9	52	51,5	
Пол					
мъже	43	54,4	64	63,4	0,284
жени	36	45,6	37	36,6	
Локализация на първичния тумор					
десен колон	11	13,9	23	22,8	0,180
ляв колон	42	53,2	50	49,5	0,651
ректум	26	34,2	28	27,7	0,284
Големина на тумора					
≤5см	72	98,7	84	86,6	0,231
>5см	7	1,3	13	13,4	
Диференцираност на тумора					
G1	19	23,4	20	20,0	0,845
G2	50	60,9	69	69,0	
G3	9	11,7	11	11,0	
T-стадий					
T 1-3	57	70,3	64	64,6	0,514
T 4	22	29,7	35	35,4	
N-стадий					
N0	48	64,9	14	14,1	0,000
N1	18	24,7	46	46,5	0,004
N2	5	6,8	30	30,6	0,000
Лимфо-васк. инвазия	5	20,0	35	36,8	0,153
Перинеурална инвазия	2	8,0	27	28,4	0,037

(SSO) and American Hepato-Pancreato-Biliary Association (AHPBA) (11). The LM groups were formed in compliance with the Japanese classification (12).

The patients' demographic and clinical-pathological data were analyzed as well as the surgical treatment and post-operative results, various factors associated with liver resections and their effect on survival were assessed.

The statistical tools included descriptive and evaluating methods, parametric and non-parametric methods, survival analysis by Kaplan-Meier estimator, Cox regression method, Life Tables method and others.

RESULTS

The more important characteristics of the studies patient groups are presented in Table 1.

Table 1. Characteristics of the studied patients with SLM and MLM

VARIABLES	MLM		SLM		P
	number	%	number	%	
Age					
≤60	38	48,1	49	48,5	1.1
>60	41	51,9	52	51,5	
Gender					
men	43	54,4	64	63,4	0,284
women	36	45,6	37	36,6	
Primary tumor localization					
Right colon	11	13,9	23	22,8	0,180
Left colon	42	53,2	50	49,5	0,651
Rectum	26	34,2	28	27,7	0,284
Tumor size					
≤5cm	72	98,7	84	86,6	0,231
>5cm	7	1,3	13	13,4	
Tumor differentiation					
G1	19	23,4	20	20,0	0,845
G2	50	60,9	69	69,0	
G3	9	11,7	11	11,0	
T-stage					
T 1-3	57	70,3	64	64,6	0,514
T 4	22	29,7	35	35,4	
N-stage					
N0	48	64,9	14	14,1	0,000
N1	18	24,7	46	46,5	0,004
N2	5	6,8	30	30,6	0,000
Lympho-vascular invasion	5	20,0	35	36,8	0,153
Perineural invasion	2	8,0	27	28,4	0,037

ЗДРАВЕ НА НАСЕЛЕНИЕТО

Брой на ЧМ					
1-3	63	79,7	67	66,3	0,065
>3	16	20,3	34	33,7	
H-стадий					
H1	45	57,0	41	40,6	0,035
H2	28	35,4	41	40,6	
H3	6	7,6	19	18,8	
ЛВ в хепатодуод.лигамент	1	1,3	9	8,9	0,044

Значима статистическа зависимост между групите и променливите се намира по отношение на: стадийността, разпределението на ЧМ и лимфните възли (ЛВ) в хепатодуоденалния лигамент.

Първично резектабилни са 88.9% от случаите с метакронни метастази и 69.3% от тези със синхронни. Тестът на Фишер показва значима статистическа зависимост между двете групи ($P < 0,002$). Най-честата причина за нерезектабилност при метакронните са технически проблеми - 8.9%, на второ място-лоша локализация - 7.4%, на трето - липса на достатъчен чернодробен паренхим - 2.5%, а при синхронни метастази е съответно - 25.7%, 22.8%, 21.8%. Х2 теста показва, че има статистическа значимост между двете променливи по отношение на лошата локализация ($P < 0,007$), липсата на достатъчен паренхим ($P < 0,004$), мултифокалността ($P < 0,000$), техническите причини ($P < 0,003$), други причини ($P < 0,018$). Типовете чернодробна хирургия при двете групи са отразени на табл. 2.

Табл.2. Извършени оперативни интервенции

ПРОМЕНЛИВИ	метакронни	синхронни	p
Обем на ЧР			
Голяма	31	31	0.269
Малка	48	69	0.345
Анатомичност на ЧР			
Анатомична	53	45	0.278
Атипична	26	55	0.004
Асоциирани ЧР	8	17	0.278
Вид на ЧР			
Разширена дясна хемихеп.	1	3	0.633
Дясна хемихеп.	25	17	0.023
Лява хемихеп.	2	19	0.116
Трисегментектомия	1	1	1.1
Бисегментектомия	13	14	0.677
Моносегментектомия	12	18	0.691
Метастазектомия	29	38	1.0
Множ.метастазектомии	8	37	0.000

POPULATION HEALTH

Number of LM					
1-3	63	79,7	67	66,3	0,065
>3	16	20,3	34	33,7	
H-stage					
H1	45	57,0	41	40,6	0,035
H2	28	35,4	41	40,6	
H3	6	7,6	19	18,8	
Lymph nodes in hepatoduodenal ligament	1	1,3	9	8,9	0,044

Significant statistical relationship between the groups was established for staging, dissemination of LM and lymph nodes (LN) in the hepatoduodenal ligament.

Primary resectable were 88.9% of the cases with metachronous metastases and 69.3% of the synchronous ones. Fischer's test showed statistically significant relationship between the two groups ($P < 0.002$). The most frequent causes for unresectability in case of metachronous metastases were technical matters - 8.9%, followed by improper localization - 7.4% and by lack of sufficient liver parenchyma - 2.5%. For synchronous metastases the rate was respectively - 25.7%, 22.8%, 21.8%. X2 test revealed statistical significance between the two variables concerning bad localization ($P < 0.007$), lack of sufficient parenchyma ($P < 0.004$), multifocality ($P < 0.000$), technical matters ($P < 0.003$), other causes ($P < 0.018$). The types of liver surgery are presented in Table 2.

Table 2. Operative interventions performed

VARIABLES	MLM	SLM	p
Liver resection (LR) scope			
Large	31	31	0.269
Small	48	69	0.345
LR anatomicity			
Anatomic	53	45	0.278
Atypical	26	55	0.004
Associated LR	8	17	0.278
LR type			
Extended right hemihep.	1	3	0.633
Right hemihep..	25	17	0.023
Left hemihep.	2	19	0.116
Three segmentectomy	1	1	1.1
Bisegmentectomy	13	14	0.677
Monosegmentectomy	12	18	0.691
Metastasectomy	29	38	1.0
Multiple metastasectomy	8	37	0.000

Значима статистическа зависимост между групите и променливите се намира по отношение на: стадийността, разпределението на ЧМ и лимфните възли (ЛВ) в хепатодуоденалния лигамент.

Преобладават малките чернодробни резекции, по-често при синхронните метастази, следвани от големите - еднакъв брой при двете групи. Анатомичните резекции са по-чести при метакхронните метастази, а атипичната при синхронните.

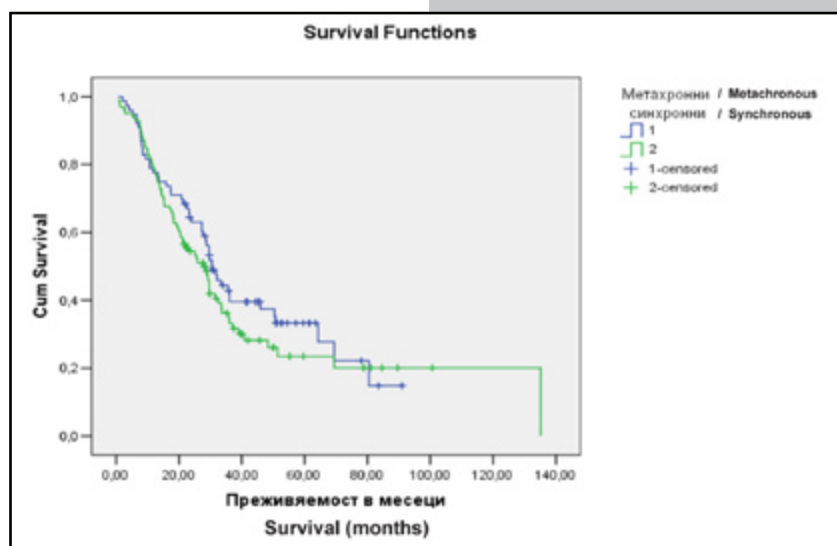
Средният болничен престой както за синхронните, така и за метакхронните е 12 дни. Тестът на Крускал-Уолис показва, че няма статистически значима разлика в групите по отношение на общия болничен престой ($P=0,773$), както и средния престой в реанимация ($P=0,052$).

ОБСЪЖДАНЕ

В ретроспективното проучване от фаза III - CAIRO се посочва, че пациентите със синхронни метастази и резециран първичен тумор, са имали клинични и патологични характеристики, свързани с по-лоша прогноза, в сравнение с пациентите с метакхронни метастази (13). Петгодишната преживяемост при синхронни метастази е от 8% до 16% (2,14,15,16,17). Сорпа и съавт. (18) съобщават за 5-годишна преживяемост от 66%, сравнено с 0% при метакхронната група, Bockhorn и съавт. (10) 5-годишна преживяемост от 47%, сравнено с 39%, но и при двете нямат статистическа значимост. Има и проучвания установяващи сходна преживяемост (19,20,21,22, 9,8). През последните години становището за по-неблагоприятна прогноза на синхронните спрямо метакхронните метастази постепенно се преразглежда (23). Една от причините за това са резултатите за добра преживяемост и неголеми усложнения при по-агресивните симултанти операции при синхронни метастази.

Нашето проучване установява, че медианата на преживяемост на оперираните с МЧМ от КРК (фиг. 1) - 30.5 м е близка до тази на оперираните със СЧМ - 28.6 м ($P=0.290$).

Фиг.1 . Kaplan -Maier анализ на преживяемостта при оперирани с метакхронни и синхронни ЧМ



Small liver resections prevailed more often for synchronous metastases followed by large ones – equal number for both groups. Anatomical resections were more frequent for metachronous metastases, and atypical ones – for synchronous metastases.

The mean hospital stay for both synchronous and metachronous metastases was 12 days. The Kruskal-Wallis test showed that there was no statistically significant difference in the groups referring to total hospital stay ($P = 0.773$) and the mean stay in the reanimation ward ($P = 0.052$).

DISCUSSION

The retrospective study in Phase III - CAIRO stated that patients with synchronous metastases and resected primary tumor had clinical and pathological characteristics associated with worse prognosis compared to patients with metachronous metastases (13). The five-year survival for synchronous metastases was 8% - 16% (2, 14, 15, 16, 17). Coppa et al. (18) reported 5-year survival of 66% compared to 0% in the metachronous group; Bockhorn et al. (10) revealed 5-year survival of 47% compared to 39%, but both findings were not statistically significant. There are also certain studies reporting similar survival (19, 20, 21, 22, 9, 8). During the last years the standpoint for more unfavorable prognosis of synchronous vs. metachronous metastases has been constantly revised (23). One of the causes for reviewing were the results showing better survival and small aggravations at more aggressive simultaneous operations for synchronous metastases.

Our study found that the median of survival of operated patients with MLM from CRC (Fig. 1) - 30.5m was close to that of operated for SLM - 28.6 m ($P=0.290$).

Fig. 1. Kaplan-Meier analysis of survival of operated patients with MLM and SLM The comparison of survival

Сравнението на показателите за преживяемост (по Life tables) при нас, за 3 и 5-годишен период показва, че те са по-големи при оперираните с МЧМ, а за 8-годишен-при синхронните метастази (табл.3) ($P=0,205$).

Таблица 3. Преживяемост при оперирани с метакронни и синхронни метастази по метода на Life tables

ПРОМЕНЛИВИ	1-годишна		3-годишна		5-годишна		8-годишна	
	Метахр.	Синхр.	Метахр.	Синхр.	Метахр.	Синхр.	Метахр.	Синхр.
преживяемост	78%	79%	44%	35%	32%	23%	16%	20%

На основата на проучването можем да заключим, че преживяемостта при двете групи-метакронна и синхронна е сходна.

ФАКТОРИ, АСОЦИИРАНИ С ПРЕЖИВЯЕМОСТТА НА ОПЕРИРАНИТЕ С МЕТАХРОНИ И СИНХРОНИ КОЛОРЕКТАЛНИ МЕТАСТАЗИ В ЧЕРНИЯ ДРОБ

Важността на различните фактори се разглежда в две насоки: определяне на прогнозата и избор на оперативно лечение. Повечето проучвания не намират зависимост между пола на пациентите, възрастта и преживяемостта. В мета-анализ на Minagawa и съавт. възрастта на пациентите се определя като единствен сигнификантен прогностичен фактор (24).

За ролята на факторите, характеризиращи първичния тумор, има немалко изследвания. Редица от тях не откриват съществена разлика в преживяемостта в зависимост от локализацията на първичния КРК (25). Едновариантен анализ на Fujita и съавт.(26) показва, че pT4 стадият на първичния тумор е гранично сигнификантен фактор за преживяемостта, но това не се потвърждава от мулти-вариантния анализ. Стадият на първичния тумор е сигнификантен прогностичен фактор в проучване на Taniai (22). Fujita и съавт. (26) намират за основен прогностичен фактор при синхронни метастази наличието на лимфни възли (ЛВ) около първичния тумор.

За значението на факторите, свързани с характеристики на метастазите редица автори намират, че броят на ЧМ все още е лимитиращ фактор при вземане на решение за ЧР, но това се дължи на съществуващи ретроспективни проучвания (27,28) и мултиинституционално такова (29), съобщаващо за 5-годишна преживяемост само при 18% и преживяемост без прогресия под 48 месеца (30,31). Според De Brauw наличието на 3 и повече ЧМ се явява неблагоприятен фактор (32), но 5-годишната преживяемост не е много ниска (33). Някои проучвания показват, че няма

indicators (after Life tables) for a 3- and 5-year period in this study showed that they were greater for operated with MLM, and for the 8-year – for synchronous metastases (Table 3) ($P=0.205$).

Table 3. Survival for operated with MLM and SLM after the method of Life Tables

VARIABLES	1-year		3-years		5-years		8-years	
	MLM.	SLM.	MLM.	SLM.	MLM.	SLM.	MLM.	SLM.
Survival	78%	79%	44%	35%	32%	23%	16%	20%

Considering the obtained results it could be concluded that the survival of both groups – synchronous and metastasising – was similar.

FACTORS ASSOCIATED WITH THE SURVIVAL OF OPERATED PATIENTS WITH METACHRONOUS AND SYNCHRONOUS COLORECTAL METASTASES IN THE LIVER

The importance of the various factors was discussed in two aspects: determining the prognosis and choice of surgical treatment. Most studies have not found relationship between patients' gender, age and survival. A meta-analysis of Minagawa et al. the patients' age was defined as the only significant prognostic factor (24).

Numerous studies focus on the role of the factors characterizing the primary tumor. A number of them have not established substantial differences in survival depending on the localization of the primary CRC (25). The monovariance analysis of Fujita et al. (26) showed that the pT4 stage of primary tumor is a marginal significant survival factor though it has not been confirmed by multivariate analysis. The primary tumor stage was stated as a significant prognostic factor in a study of Taniai (22). Fujita et al. (26) considered the presence of lymph nodes (LN) around the primary tumor as a basic prognostic factor for synchronous metastases.

Concerning the importance of factors associated with metastases characteristics, many researchers have stated that the number of LM was still a limiting factor for a decision for liver resection (LR) but it was due to an available retrospective (27, 28) and multi-institutional study (29) reporting 5-year survival only for 18% and survival without progression under 48 months (30, 31). According to De Brauw the presence of 3 and more LM was an unfavorable factor (32) but the 5-year survival rate was not very low (33). Some studies have shown that there was no substantial difference in life expectancy of

съществена разлика в продължителността на живота при пациентите с ≥ 3 ЧМ и тези със солитарно засягане (34). Практиката показва, че колкото по-малко са метастазите в черния дроб, толкова по-добра е преживяемостта на оперираните. В литературата съществуват разногласия, относно значението на размера на метастазата за прогнозата. Според Minagawa и Fujita (26,35) броят, размерът и разпределението на ЧМ не са прогностичен белег. Големината и анатомичността на резекцията, също се обсъждат като фактор за прогнозата на преживяемостта.

Ние изследвахме влиянието на пола, възрастта, както и на факторите, свързани с характеристики на тумора и на ЧМ. Обобщени данни в тази насока за двете групи оперирани болни, са показани на табл.4.

Табл.4. Еднофакторен анализ по Каплан Майер за влиянието на някои клинични фактори върху преживяемостта на оперираните с метакронни и синхронни метастази

patients with ≥ 3 LM and those with solitary engagement (34). The practice showed that the smaller the number of metastases in the liver was, the longer the operated patients' survival was. The publications revealed disagreements on the importance of the metastasis size for the prognosis. According to Minagawa and Fujita (26, 35) the number, size and dissemination of LM were not of prognostic value. The scope and anatomicity of the resection have also been discussed as survival prognostic factor.

This study checked the effect of gender, age and factors associated with tumor and LM characteristics. Table 4 presents compiled data for the two groups of operated patients.

Table 4. Monofactorial analysis after Kaplan-Meier of the effect of some clinical factors on the survival of operated patients with metachronous and synchronous metastases

ПРОМЕНЛИВИ	АБСОЛЮТЕН БРОЙ		МЕДИАНА ПРЕЖИВЯЕМОСТ		p		96%ДО 96%CI	
Variables	number		Survival median					
	metachr	synchr	metachr	synchr	metachr	synchr	metachr	synchr
Възраст / Age								
≤60	38	49	33.38	25.99	0.240	0.666	25.21-41.59	26.04-35.01
>60	40	50	29.63	29.01	-	-	25.35-33.90	21.13-36.89
Пол /Gender								
Мъже / Men	43	63	29.73	29.67	0.087	1.884	26.87-32.59	18.17-41.16
Жени / Women	35	36	36.11	25.13	-		19.22-53.00	15.16-35.11
Локализ. на тумора / Tumor localization								
Десен колон/Right colon	11	22	46.00	25.73	0.470	0.600	18.17-73.82	19.09-32.37
Ляв колон / Left colon	43	49	30.52	21.95	0.449	0.920	23.73-37.31	10.25-33.64
Ректум / Rectum	24	28	29.69	31.51	0.957	0.982	28.26-31.01	25.62-37.39
Размер на тумора / Tumor size								
≤5cm	72	82	33.38	25.13	0.638	0.577	26.98-40.06	16.57-33.70
>5cm	1	13	30.52	29.63	-	-	-	23.57-35.70
Т-стадий / T-stage								
T1-3	52	63	31.77	28.55	0.833	0.206	22.80-40-74	18.16-38.94
T4	21	34	29.63	23.16	-	-	25.22-34.05	43.31-32.31
G-стадий / G-stage								
G1	18	20	28.58	35.84	0.076	0.433	27.73-34.43	17.97-53.72
G2	49	68	30.52	25.73	0.990	0.613	24.37-36.67	16.66-34.79
G3	9	10	36.11	15.31	-	-	28.72-43.49	0.000-34.10
N-стадий / N-stage								
N0	46	14	29.63	33.71	0.105	0.071	24.43-34.84	-
N1	18	45	69.45	21.16	0.225	0.452	6.95-131.96	15.02-27.30
N2	-	29	50.52	28.53	0.718	0.572		20.16-35.96
ЛВ в ХДЛ / LN in HDL	1	9	10.71	13.08	0.111	0.346		
ЛВ инвазия / LN invasion	5	34	40.56	28.58	0.307	0.048		3.60-26.88
Брой ЧМ / Number of LM								
1-3	62	63	32.10	29.67	0.026	0.042	17.48-46.72	23.38-35.96
>3	16	34	13.70	19.32	-	-	8.68-18.72	12.52-26.12
Размерна ЧМ / Size of LM								
≤5cm	43	64	30.52	29.67	0.013	0.013	10.63-50-41	24.15-35.19
>5cm	33	35	30.52	17.77	-		19.11-41.94	11.03-24.51
Дистр. в ЧД / Dissemination in liver								
H1	45	41	31.77	48.33	0.443	0.011	26.21-37.33	22.59-74.07
H2	27	39	32.10	23.16	0.121	0.597	25.25-38.95	14.37-31.95
H3	6	19	13.37	20.34	-		4.11-22.64	9.59-31.08

ПРОМЕНЛИВИ	АБСОЛЮТЕН БРОЙ		МЕДИАНА ПРЕЖИВЯЕМОСТ		p		96%ДО 96%CI	
Variables	number		Survival median					
	metachr	synchr	metachr	synchr	metachr	synchr	metachr	synchr
CEA								
≤30	-	17	-	21.36		0.556		7.74-34.98
>30	-	11	-	29.24				11.55-46.93
Обем на ЧР / LR scope								
Large	30	30	30.52	13.78	0.125	0.000	19.71-41.34	8.69-18.91
Small	48	68	30.52	32.59	0.125	0.000	9.45-51.59	22.69-42.49
Анат-т на ЧР / Anatomicity of LR								
анатомична/anatomical	52	43	29.73	23.16	0.146	0.025	9.45-51.59	10.18-36.14
атипична / atypical	26	55	64.33	29.63	0.146	0.019	21.44-107.21	14.66-44.61
Вид на ЧР / LR type								
дясна хеми / Right hemi	24	16	31.77	14.46	0.560	0.021	24.77-38-78	0.09-28.82
лява хеми / Left hemi	2	9	36.11	13.80	0.896	0.016	-	10.44-17.16
Кръвозагуба / Blood loss								
<300ml	72	65	30.52	33.71	0.579	0.007	26.71-34-33	24.23-43.19
>300ml	6	34	35.67	20.34	-		21.32-49.97	12.57-28.10

Резултатите, в рамките на изследването от еднофакторния анализ по Каплан Майер, позволяват да се заключи следното: **възрастта и полът** не оказват значимо влияние на преживяемостта на оперираните с метакронни и синхронни метастази (табл. 4).

Сред факторите, свързани с характеристиките на първичния тумор като: локализация, големина, диференцираност и N-стадиност - не се намериха такива, които влияят значимо на преживяемостта при оперираните с метакронни и синхронни метастази (табл.4).

Сред факторите, свързани с характеристиките на метастазите и типа на чернодробните резекции, се установи че: при метакронните метастази – брой >3 и големината, а при синхронните - брой >3, големина, степента на дисеминация в черния дроб, лимфоваскуларната инвазия, различните видове резекции и кръвозагубата – оказват влияние върху преживяемостта (табл. 4).

На фигури 2-3 е показана преживяемостта при двете групи оперирани в зависимост от някои изследвани фактори, характеризиращи метастазите, а на таблици 5 - 7 преживяемостта по Life Tables при наличието на тези фактори.

Фиг.2,Фиг.3. Kaplan Maier анализ на преживяемостта при оперирани с метакронни и синхронни метастази в зависимост от размера на метастазите в ЧД

The results, within the framework of the study, of the monofactorial analysis after Kaplan-Meier enable the conclusion that age and gender have no significant effect on the survival of operated patients with metachronous and synchronous metastases (Table 4).

Among the factors associated with primary tumor characteristics: localization, differentiation and N-staging there were not any that affect significantly the survival of operated individuals with metachronous and synchronous metastases (Table 4).

Considering the factors associated with metastases characteristics and type of liver resections it was found that: for metachronous metastases – number >3 and size and for synchronous – number > 3, size, rate of dissemination in the liver, lymphovascular invasion, various resection types and blood loss affect the survival (Table 4).

Figures 2-13 present the survival in the two groups of operated patients depending on some studied metastasis-characterizing factors and Tables 5 - 7 present the survival after Life Tables in the presence of those factors.

Fig.2, Fig.3. Kaplan-Meier analysis of survival for operated patients with metachronous and synchronous metastases depending on LM size

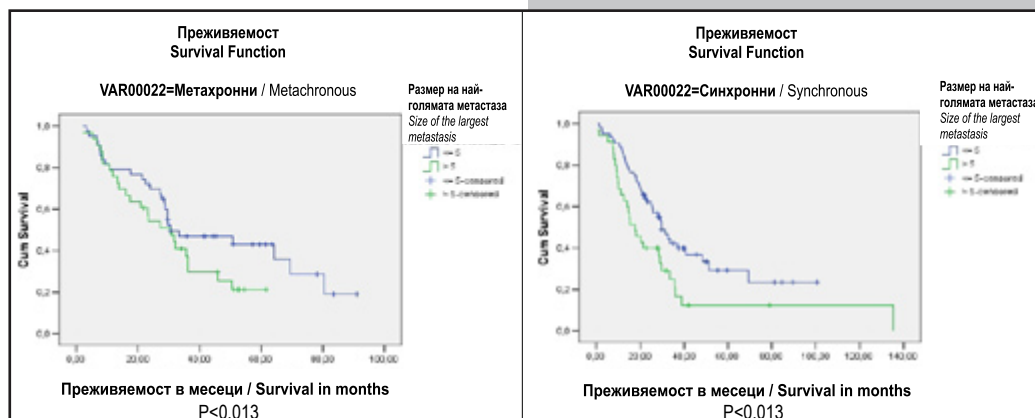


Табл. 5. Преживяемост на оперираните в години по метода на Life tables, в зависимост от размера на метастазата.

Промениливи	3-годишна		5-годишна		8-годишна	
	Мета-хронни	Син-хронни	Мета-хронни	Син-хронни	Мета-хронни	Син-хронни.
Размер на ЧМ						
≤5cm	42%	40%	39,9%	28%	-	20%
>5cm	22%	37%	19%	16%	-	42%

Разликите в показателите в зависимост от размера на метастазата са статистически значими.

Фиг.4, Фиг.5. Kaplan Maier анализ на преживяемостта при оперирани с метахронни и синхронни метастази, в зависимост от броя на метастазите в ЧД

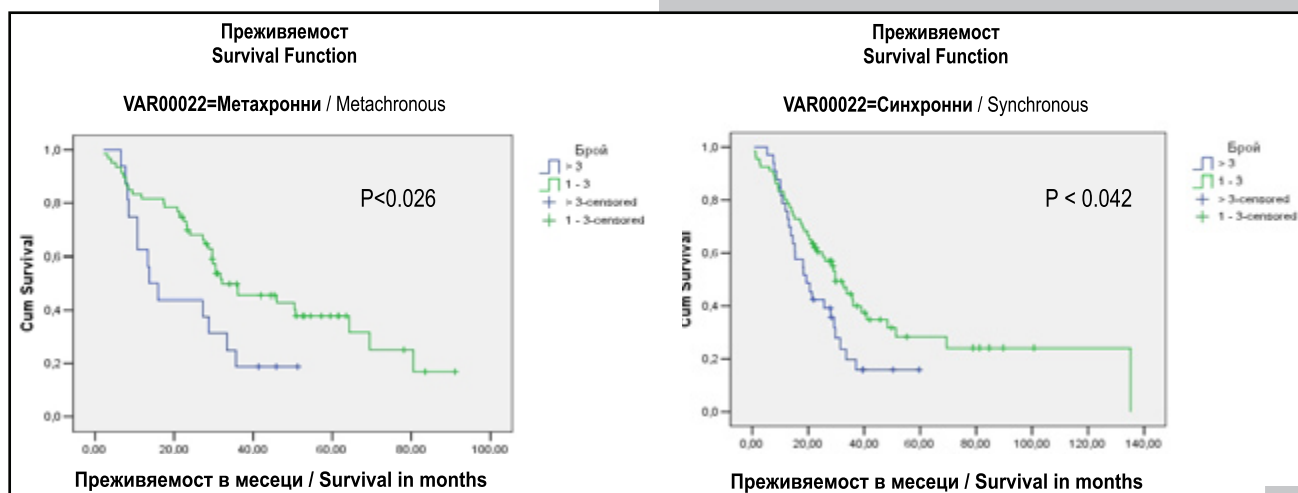


Табл. 6. Преживяемост на оперираните в години по метода на Life tables, в зависимост от броя на метастазите

ПРОМЕНЛИВИ	1-годишна		3-годишна		5-годишна		9-годишна	
	Метахр.	Синхр.	Метахр.	Синхр.	Метахр.	Синхр.	Метахр.	Синхр.
брой на ЧМ								
≤3	82%	80%	51%	42%	36,9%	28%	18%	18%
>3	63%	76%	19%	21%	19%	16%	-	-

Table 5. Survival (years) of the operated after the Life Tables method depending on metastasis size

Variables	3-years		5-years		8-years	
	MLM	SLM	MLM	SLM	MLM	SLM
Survival						
≤5cm	42%	40%	39,9%	28%	-	20%
>5cm	22%	37%	19%	16%	-	42%

The differences in the indicators depending on metastasis size were statistically significant.

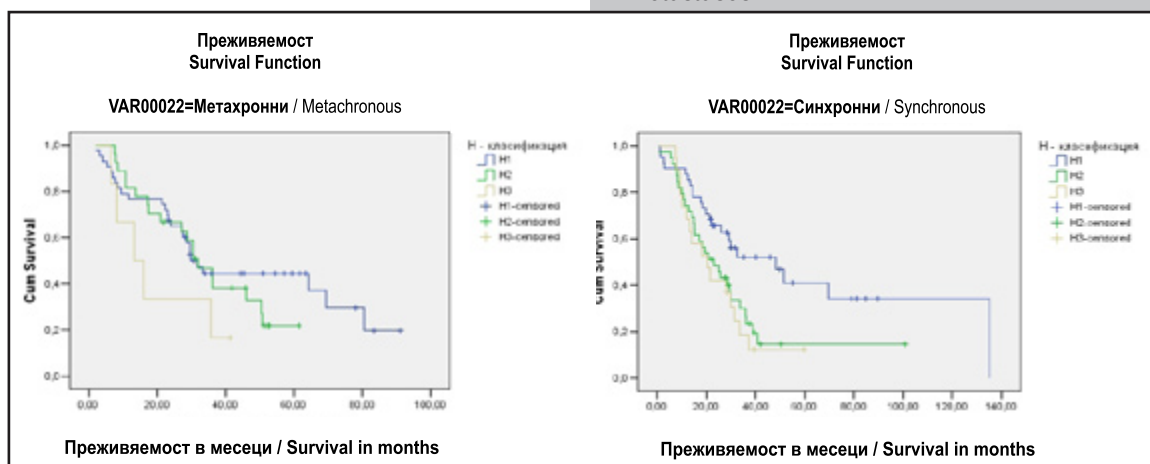
Fig. 4, Fig. 5. Kaplan-Meier analysis of survival of operated patients with metachronous and synchronous metastases depending on the number of metastases in the liver

Table 6. Survival (years) of the operated patients after the Life Tables method depending on the number of metastases

VARIABLES	1- year		3 - years		5 - years		9 - years	
	MLM	SLM	MLM	SLM	MLM	SLM	MLM	SLM
LM size								
≤3	82%	80%	51%	42%	36,9%	28%	18%	18%
>3	63%	76%	19%	21%	19%	16%	-	-

Фиг.6,Фиг.7. Kaplan Maier анализ на преживяемостта при оперирани с метакронни и синхронни метастази, в зависимост от стадия H на метастазите в ЧД

Fig. 6, Fig. 7. Kaplan-Meier analysis of survival of operated patients with metachronous and synchronous metastases depending on the H-stage of liver metastases



Разликите не са значими H1 $P < 0.01$, H3 $P < 0.014$

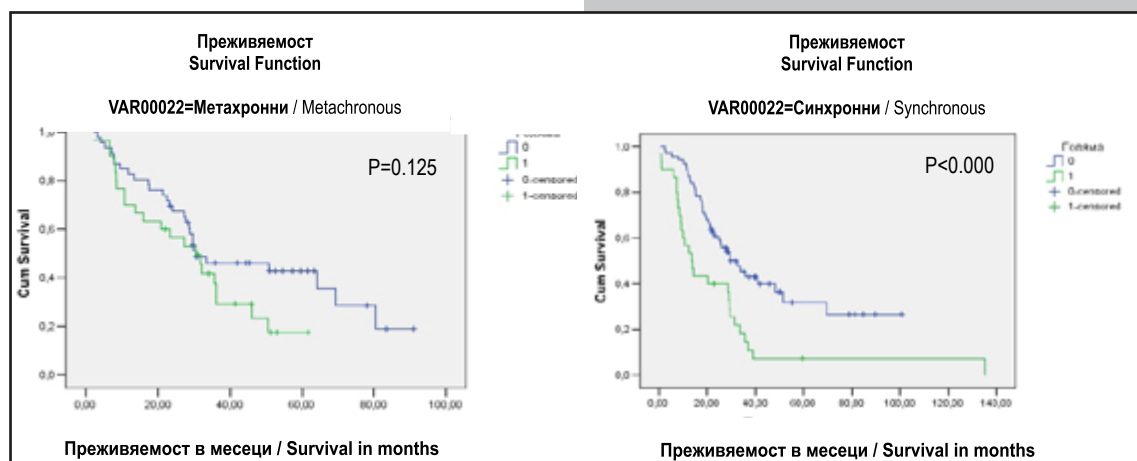
The differences were not statistically significant H1 $P < 0.01$, H3 $P < 0.014$

Преживяемостта по Life tables показва, че тя е толкова по-голяма, колкото по-малка е дисеминацията на метастазите. При оперираните с метакронни метастази в стадии H3 17% преживяват 3 години, а в стадии H1 и стадии H2 - 46%. 5-годишната преживяемост при H1 и H2 е съответно - 43% и 18%, докато в H3 стадии е 0%. Разликите обаче, не са статистически значими. Показателите за болните със синхронни метастази са както следва: 3 и 5-годишната преживяемост в стадии H1 е 51% и съответно 51%, в стадии H2-28% и 15%, а в стадии H3 - 20% и 12%. За стадии H1 и H2 се намира и 8-годишна преживяемост съответно 33% и 15%, докато за стадии H3 тя е 0%. Разликите са статистически значими ($P < 0.036$, $P < 0.043$ и $P < 0.036$). Може да се каже, че степента на дисеминация на метастазите влияе върху преживяемостта на оперираните.

The longer survival according to the Life tables was associated with more scarce dissemination of the metastases. Of the patients operated with metachronous metastases in stage H3 17% lived 3 more years and in stages H1 and H2 - 46%, the 5-year survival in H1 and H2 was 43% and 18% respectively while it was 0% in stage H3. The differences, though, were not statistically significant. The indicators of patients with synchronous metastases were as follows: 3- and 5-year survival in stage H1 was 51% and 51% respectively, in stage H2 - 28% and 15% respectively, and for stage H3 the rates were respectively 20% and 12%. Eight-year survival was evidenced also in stage H1 and H2 (33% and 15% respectively) while in stage H3 it was 0%. The differences were statistically significant ($P < 0.036$, $P < 0.043$ and $P < 0.036$). It could be stated that the metastases dissemination rate affected the patients survival.

Фиг.8,Фиг.9. Kaplan Maier анализ на преживяемостта при оперирани с метакронни и синхронни метастази при голяма чернодробна резекция

Fig. 8, Fig. 9. Kaplan-Meier analysis of the survival of patients operated with metachronous and synchronous metastases at large liver resection



Фиг.10, Фиг.11. Kaplan Maier анализ на преживяемостта при оперираните с метакронни и синхронни метастази при малка чернодробна резекция

Fig.10, Fig.11. Kaplan-Meier analysis of survival of patients operated with metachronous and synchronous metastases at small liver resection

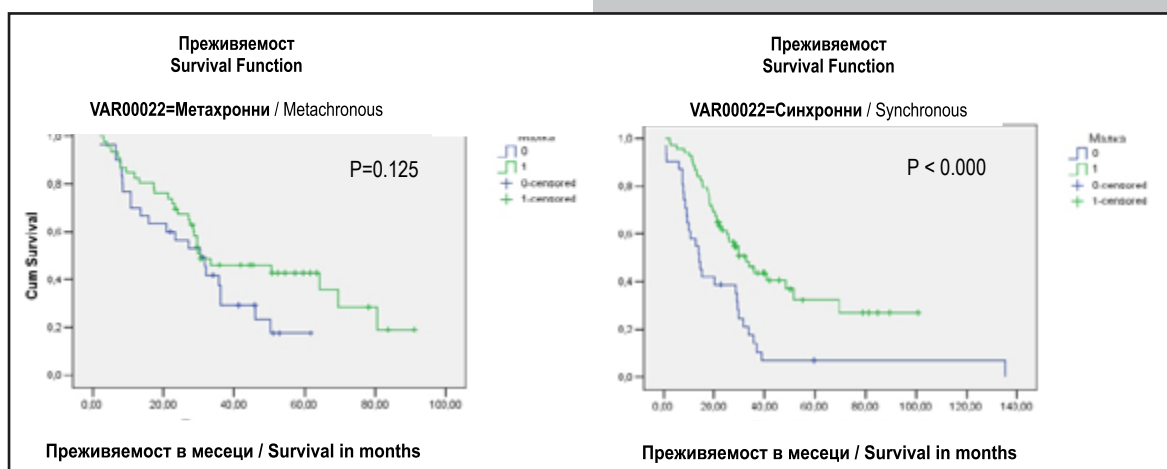


Табл. 7. Преживяемост на оперираните пациенти с метакронни и синхронни ЧМ при голяма/малка ЧР (по метода на Life tables)

Table 7. Survival of operated patients with metachronous and synchronous LM at large/small liver resection (after Life Tables method)

Променливи	1-годишна		3-годишна		5-годишна		9-годишна	
	Метахр.	Синхр.	Метахр.	Синхр.	Метахр.	Синхр.	Метахр.	Синхр.
Голяма ЧР (≥4сегм)	70%	57%	38%	14%	16,9%	7%	-	-
Малка	83%	88%	48%	35%	41%	31%	-	18%

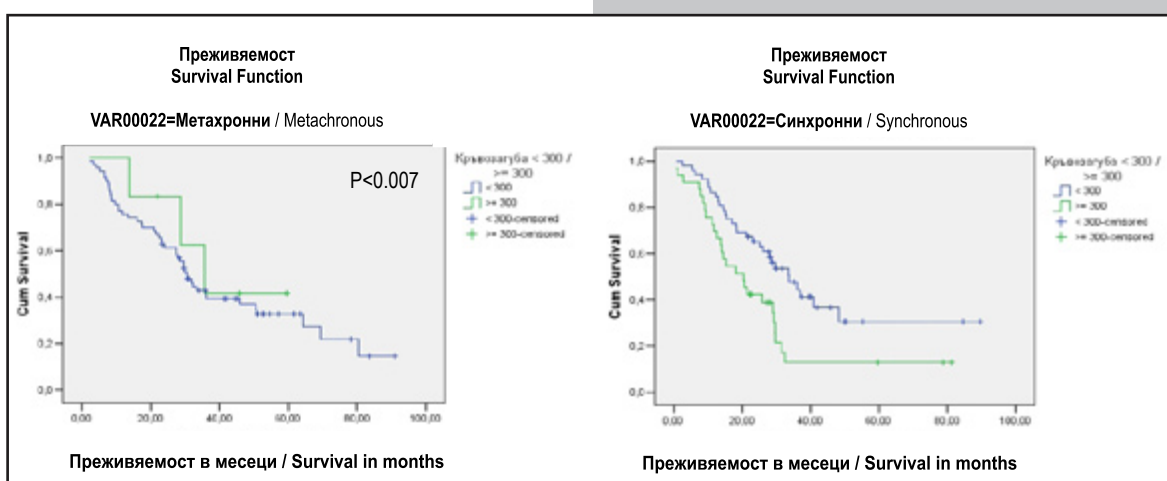
Variables	1- year		3-years		5-years		9-years	
	MLM	SLM	MLM	SLM	MLM	SLM	MLM	SLM
Large LR (≥4сегм)	70%	57%	38%	14%	16,9%	7%	-	-
Small	83%	88%	48%	35%	41%	31%	-	18%

Метакронни P= 0.125 Синхронни P<0.000

Metachronous P= 0.125 Synchronous P<0.000

Фиг.12, фиг.13. Kaplan Maier анализ на преживяемостта при оперирани с метакронни и синхронни метастази, в зависимост от загубата на кръв

Fig. 12, Fig. 13. Kaplan-Meier analysis of survival of patients operated with metachronous and synchronous metastases depending on blood loss



Значимостта на изброените по-горе фактори (табл.4) за преживяемостта при оперираните с метакронни и синхронни метастази се оцени и чрез Кокс регресионния анализ - еднофакторен и многофакторен.

За оперираните с метакронни метастази резултатите от Кокс анализа показват, че само при над три ЧМ е налице значима връзка с преживяемостта ($P < 0.024$). Рискът събитието да се случи е висок и се движи от 1.1 до 4.

За оперираните със синхронни метастази резултатите са изложени на табл.8 Факторите, показали значимо влияние върху преживяемостта, са значителен брой. Малката чернодробна резекция и атипичната резекция са с нисък коефициент на риска-под 1, което означава положително влияние. При останалите рискът е над 1 и нараства в различна степен.

Табл. 8. Кокс регресия за влиянието на някои клинични фактори върху преживяемостта при оперираните със синхронни метастази-еднофакторен анализ (показани са факторите, имащи значимост)

ПРОМЕНЛИВИ	P	R	95% ДИ	
			Долна граница	Горна граница
Размер ЧМ > 5 cm	0.014	1.843	1.131	3.004
ЧМ >3 бр.	0.044	1.670	1.014	2.749
H2	0.016	2.009	1.140	3.538
H3	0.012	2.337	1.208	4.521
Голяма ЧР	0.001	2.361	1.445	3.858
Малка ЧР	0.000	0.410	0.252	0.668
Анатомична ЧР	0.027	1.718	1.062	2.777
Атипична ЧР	0.021	0.565	0.348	0.918
Лимфо-васк. инвазия	0.050	1.655	1.000	2.742
Кръвозагуба >300мл	0.008	2.069	1.211	1.211

В рамките на изследването се приложи и логистична регресия за определяне на нивото за риска от смърт в процеса на лечение на лицата с метакронни и синхронни метастази, при наличие на някои изследвани фактори. При оперираните с метакронни ЧМ анализът установи значима степен на риска от смърт ($P < 0.031$) за два фактора – анатомичната и атипичната ЧР. За разлика от първата, където рискът се движи от 1.1-7.7, при атипичната резекция рискът е нисък-под 1. При оперираните със синхронни метастази логистичната регресия показва значим относителен риск за смърт за няколко фактора (табл.9). Нисък е този риск при малка чернодробна резекция и при атипична резекция. Най-висок е рискът при голяма резекция, висок е при анатомичните резекции и билобарността на ЧМ.

The significance of the above listed factors (Table 4) for the operated patients with metachronous and synchronous metastases was evaluated also by Cox regression analysis – monofactorial and multifactorial.

The analysis for operated patients with metachronous metastases showed a significant relationship with survival for only those with more than 3 LM ($P < 0.024$). The risk for the occurrence of the event was between 1.1 - 4.

Table 8 lists the results for patients with synchronous metastases. Numerous factors had significant effect on survival. The small liver resection and atypical resection had a low risk ratio – less than 1, which suggested positive effect. For the others the risk exceeded 1 and increased with a various rate.

Table 8. Cox regression for the effect of certain clinical factors on the survival of patients operated with synchronous metastases – monofactorial analysis /listing significant factors

VARIABLES	P	R	95% C	
			Lower limit	Upper limit
LM size > 5 cm	0.014	1.843	1.131	3.004
LM – more than 3	0.044	1.670	1.014	2.749
H2	0.016	2.009	1.140	3.538
H3	0.012	2.337	1.208	4.521
Large LR	0.001	2.361	1.445	3.858
Small LR	0.000	0.410	0.252	0.668
Anatomic LR	0.027	1.718	1.062	2.777
Atypical LR	0.021	0.565	0.348	0.918
Lymphovascular invasion	0.050	1.655	1.000	2.742
Blood loss > 300 ml	0.008	2.069	1.211	1.211

Logistic regression was also applied in the study to determine the level of death risk during the treatment of individuals with metachronous and synchronous metastases when some of the tested factors were available. For patients with metachronous LM the a3.004

analysis found significant death risk ($P < 0.031$) for two factors – anatomical and atypical LR. For the former the risk was between 1.1 - 7.7 while for the atypical resection the risk was low – less than 1. The logistic regression for patients operated with synchronous metastases showed significant relative death risk for several factors (Table 9). The risk was low at small and atypical liver resection. The highest risk was revealed for large resection, it was high for anatomical resection and bilobular LM.

Табл.9. Еднофакторна логистична регресия за степента при риска за смърт за някои фактори при синхронни колоректални ЧМ

ПРОМЕНЛИВИ	P	R	95% ДИ
Размер ЧМ > 5 cm	0.020	3.312	1.209-9.076
ЧМ >3 бр.	0.121	1.670	0.816-5.678
H1	0.021	-	-
H2	0.022	3.071	1.174-8.028
H3	0.030	4.606	1.162-18.262
Голяма ЧР	0.003	10.256	2.666-46.413
Малка ЧР	0.002	0.092	0.020- 0.416
Анатомична ЧР	0.004	4.071	1.552-10.680
Атипична ЧР	0.004	0.238	0.091- 0.625
Кръвозагуба >300ml	0.032	2.957	1.095- 7.983

И трите вида използван инструментариум за еднофакторен анализ дават сходни резултати при изследване влиянието на факторите върху преживяемостта, най-вече при лицата със синхронни метастази.

Тъй като се оценява влиянието на значителен брой фактори върху преживяемостта, използвахме и многофакторната Кокс регресия, с помощта, на която се синтезираха по три модела за всяка от групите.

При оперираните с метакронни метастази многофакторният модел използва девет фактора (в различни комбинации) при компютърното моделиране. Първият многофакторен модел намира два фактора (от заложените), които имат значимост: брой ЧМ ($P < 0.042$) и малка резекция ($P < 0.010$) - с положително влияние върху преживяемостта. Вторият многофакторен модел определя също два фактора, имащи значимост: брой ЧМ ($P < 0.039$) и голяма ЧР ($P < 0.016$). Третият многофакторен модел предлага отново два фактора, имащи значимост: размер на ЧМ ($P < 0.008$) и брой на ЧМ ($P < 0.004$). Данните показват, че и двата фактора са с повишен риск за смърт.

При оперираните със синхронни метастази в многофакторния анализ се заложиха факторите, имащи статистическа значимост. Първият многофакторен модел избра два фактора, които показват значимост - разпределението на ЧМ ($P < 0.019$) и малката ЧР ($P < 0.002$). Първият съдържа висок риск за смърт, а вторият е с положително влияние върху преживяемостта - с риск < 1 . Вторият многофакторен модел също предлага два значими фактора: разпределението на ЧМ ($P < 0.015$) и голямата ЧР ($P < 0.003$). Третият многофакторен модел стига също до два фактора: разпределение на ЧМ ($P < 0.002$) и брой на ЧМ ($P = 0.047$). Може да се отбележи, че моделите при метакронните метастази отдават по-често значение на броя на метастазите и обема на операцията, а при синхронните на дисеминацията на метастазите в черния дроб и обема на операцията.

Table 9. Monofactorial logistic regression for death risk rate for certain factors at synchronous colorectal LM

VARIABLES	P	R	95% C
LM size > 5 cm	0.020	3.312	1.209-9.076
LM – more than 3	0.121	1.670	0.816-5.678
H1	0.021	-	-
H2	0.022	3.071	1.174-8.028
H3	0.030	4.606	1.162-18.262
Large LR	0.003	10.256	2.666-46.413
Small LR	0.002	0.092	0.020- 0.416
Anatomic LR	0.004	4.071	1.552-10.680
Atypical LR	0.004	0.238	0.091- 0.625
Blood loss > 300 ml	0.032	2.957	1.095- 7.983

The three used tools for monofactorial analysis provided similar results when assessing the effect of the factors on survival mostly in patients with synchronous metastases.

Multifactorial Cox regression was also used as the effect of numerous factors on survival was studied and this tool was used to synthesize three models for each group.

The multifactorial model engaged nine factors (in different combinations) in computer modeling for patients with metachronous metastases. The first multifactorial model found two significant factors (of the preset ones): number of LM ($P < 0.042$) and small resection ($P < 0.010$) – with positive effect on survival. The second multifactorial model also determined two significant factors: number of LM ($P < 0.039$) and large LR ($P < 0.016$). The third multifactorial model also suggested two significant factors: LM size ($P < 0.008$) and LM number ($P < 0.004$). The results showed that both factors had increased death risk.

Statistically significant factors were preset for the operated patients with synchronous metastases. The first multifactorial model selected two significant factors – LM dissemination ($P < 0.019$) and small LR ($P < 0.002$). The first one had high death risk and the second had positive effect on survival – risk rate < 1 . The second multifactorial model also suggested two significant factors: LM dissemination ($P < 0.015$) and large LR ($P < 0.003$). The third multifactorial model also outlined two factors: LM dissemination ($P < 0.002$) and LM number ($P = 0.047$). It could be noted that the models for metachronous metastases emphasize more often the number of metastases and resection scope and for synchronous ones – the dissemination of metastases in the liver and the resection scope.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамките на изследването не се намира значима разлика в преживяемостта на оперираните с метакронни и синхронни ЧМ. Многофакторният анализ не установява значими фактори, свързани с характеристиката на първичния тумор при двете групи оперирани, които имат влияние върху преживяемостта. Сред факторите, свързани с характеристиката на чернодробните метастазите при оперираните с метакронни такива, значимо влияние върху преживяемостта имат броят и размерът на метастазите и обемът на ЧР - малка или голяма, а при синхронните - разпределението и броят на ЧМ и обемът на ЧР - голяма или малка. Въпреки наличието на фактори, свързани с висок риск при пациентите със синхронни и метакронни КРЧМ, по-агресивното хирургично поведение и химиотерапията повлияват благоприятно преживяемостта им при напреднал КРК.

КНИГОПИС/REFERENCES

- Gatta G, Capocaccia R, Sant M et al. (2000) Understanding variations in survival for colorectal cancer in Europe: a EURO-CARE high resolution study. *Gut* 47: 533–8
- Manfredi S, Lepage C, Hatem C et al. (2006) Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 244:254–9
- McMillan D, McArdle C (2007) Epidemiology of colorectal liver metastases. *Surg Oncol* 16:3–5
- Feinstein A, Sosin D, Wells C (1985) The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med* 312:1604–8
- Miller G, Biernacki P, Kemeny NE, Gonen M, Downey R, Jarnagin WR, D'Angelica M, Fong Y, Blumgart LH, DeMatteo RP (2007) Outcomes after resection of synchronous or metachronous hepatic and pulmonary colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 205: 231–238
- Van der Pool AE, Lalmahomed ZS, Ozbay Y, de Wilt JH, Eggermont AM, Ijzermans JN, Verhoef C (2009) 'Staged' liver resection in synchronous and metachronous colorectal hepatic metastases; differences in clinicopathological features and outcome. *Colorectal Dis: e-pub ahead of print* 14 November 2009
- Ng WW, Cheung YS, Wong J, Lee KF, Lai PB (2009) A preliminary analysis of combined liver resection with new chemotherapy for synchronous and metachronous colorectal liver metastasis. *Asian J Surg* 32: 189–197
- Wang X, Hershman D, Abrams J et al. (2007) Predictors of survival after hepatic resection among patients with colorectal liver metastasis. *Br J Cancer* 97:1606–12
- Tsai M, Su Y, Ho M et al. (2007) Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronous colorectal liver metastasis. *Ann Surg Oncol* 14:786–94
- Bockhorn M, Frilling A, Fruhauf N et al. (2008) Survival of patients with synchronous and metachronous colorectal liver metastases-is there a difference? *J Gastrointest Surg* 12:1399–40

CONCLUSION

The results of the study did not reveal significant difference in the survival of operated patients with metachronous and synchronous LM. The multifactorial analysis did not establish significant factors associated with the characteristics of the primary tumor in both patients' groups that affect survival. Among factors associated with the characteristics of liver metastases in patients with metachronous metastases the number and size of metastases and scope of liver resection (small or large) have significant effect while in the case of synchronous ones – the dissemination and number of LM as well as the liver resection scope – large or small are significant. In spite of the presence of factors associated with high risk for patients with synchronous and metachronous CRLM, the more aggressive surgery and chemotherapy affected favorably the survival in case of advanced CRC.

- Vauthey J, Choti M, Helton W (2006) AHPBA/SSO/SSAT Consensus Conference on hepatic colorectal metastases rationale and overview of the conference. January 25, 2006. *Ann Surg Oncol* 13:1259–60
- Japanese gastric cancer association (1998) Japanese classification of gastric carcinoma-2-nd edition. *Gastric cancer* 1:10–24
- L. Mekenkamp, M. Koopman, S. Teerenstra, J. van Krieken, L. Mol, ID Nagtegaal and C. Punt, Clinicopathological features and outcome in advanced colorectal cancer patients with synchronous vs metachronous metastases, *British Journal of Cancer* (2010) 103, 159 – 164
- Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A et al. (1995) Resection of colorectal liver metastases *World J Surg* 19:59–71
- Sugihara K, Hojo K, Moriya Y et al. (1993) Pattern of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases *Br J Surg* 80:1032–5
- Ueno H, Mochizuki H, Hatsuse K et al. (2000) Indicators for treatment strategies of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 231:59–66
- Weber J, Nakano H, Bachellier P et al. (2001) Is a proliferation index of cancer cells a reliable prognostic factor after hepatectomy in patients with colorectal liver metastases? *Am J Surg* 182:81–8
- Coppa G, Eng K, Ranson J et al. (1985) Hepatic resection for metastatic colon and rectal cancer. An evaluation of preoperative and postoperative factors. *Ann Surg* 202:203–8
- Jatzko G, Lisborg P, Stettner H et al. (1995) Hepatic resection for metastases from colorectal carcinoma - a survival analysis. *Eur J Cancer* 31:41–6
- Nuzzo G, Giuliani F, Ardito F et al. (2008) Influence of surgical margin on type of recurrence after liver resection for colorectal metastases: a single-center experience. *Surgery* 143:384–9
- Rees M, Plant G, Bygrave S (1997) Late results justify resection for multiple hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 84:1136–40

22. Taniai N, Yoshida H, Mamada Y et al. (2006) Outcome of surgical treatment of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *J Nippon Med Sch* 73:82-8
23. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant J et al. (1996) Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Cancer* 77:1254-62
24. Minagawa M, Yamamoto J, Kosuge T et al. (2007) Simplified staging system for predicting the prognosis of patients with resectable liver metastasis. *Arch Surg* 142:269-76, discussion 277
25. Jaeck D, Bachellier P, Weber J et al. (1996) Surgical treatment of synchronous hepatic metastases of colorectal cancers: simultaneous or delayed resection? *Ann Chir* 50:507-512
26. Fujita S, Akasu T, Moriya Y (2000) Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 30:7-11
27. Moug S, Smith D, Leen E et al (2009) Evidence for a synchronous operative approach in the treatment of colorectal cancer with hepatic metastases. *Eur J Surg Oncol* 36(4):365-70
28. Ekberg H, Tranberg K, Andersson R et al. (1986) Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg* 73:727-31
29. Chen C et al. (2005) Is it reasonable to add preoperative serum level of CEA and CA19-9 to staging for colorectal cancer? *J Surg Res* 124:169-174
30. Malik H, Hamady Z, Adair R et al. (2007) Prognostic influence of multiple hepatic metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 33:468-73
31. Pawlik T, Abdalla E, Ellis L et al. (2006) Debunking dogma: surgery for four or more colorectal liver metastases is justified. *J Gastrointest Surg* 10:240-8
32. Brauw L, De Velde C, Bouwhuis-Hoogerwerf M (1987) Diagnostic evaluation and survival analysis of colorectal cancer patients with liver metastases *J Surg Oncol* 34:81-6
33. Finan P, Marshall R, Cooper E et al. (1985) Factors affecting survival in patients presenting with synchronous hepatic metastasis from colorectal cancer: a clinical and computer analysis. *Br J Surg* 72:373-7
34. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A et al. (1991) Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. *Surgery* 110:13-29
35. Minagawa M, Yamamoto J, Miwa S et al. (2006) Selection criteria for simultaneous resection in patients with synchronous liver metastasis. *Arch Surg* 141:1006-12; discussion 1013

Адрес за кореспонденция:

Д-р Иван Василевски, дм
Клиника по чернодробно-панкреатична хирургия
и трансплантология
ВМА, София

Address for correspondence:

Dr. Ivan Vasilevski, MD
Clinic of Hepatobiliary, pancreatic surgery and
Transplantology
Military Medical Academy, Sofia

РАЗПРОСТРАНЕНИЕ НА СУИЦИДНОТО ПОВЕДЕНИЕ СРЕД ХОРАТА С ЧЕСТИ ПСИХИЧНИ РАЗСТРОЙСТВА В БЪЛГАРИЯ. РЕЗУЛТАТИ ОТ ЕПИДЕМИОЛОГИЧНО ПРОУЧВАНЕ EPIBUL (2003-2007)

Румяна Динолова, Захари Зарков, Михаил
Околийски, Христо Хинков, Владимир Наков,
Пламен Димитров

Национален център по общественото здраве и анализи

РЕЗЮМЕ

Обосновка: По данни на СЗО самоубийството е една от водещите причини за смърт в света. За България умишленото самонараняване е на 8 място от водещите 10 причини за смърт. Наличието на психична болест може да предскаже суицидни намерения, но трудно може да се каже кои от хората със суицидни намерения и психична болест ще пристъпят към суицидни действия.

Цели: В тази публикация се представят епидемиологични данни за разпространението на суицидното поведение: 1) суицидни идеи, 2) суицидни намерения със суицидни планове, 3) планиран суициден опит, 4) непланиран суициден опит.

Методи: Проведено е Национално представително епидемиологично проучване на честите психични разстройства в България EPIBUL (2003-2007 г.). Изследвани са 16 заболявания от следните групи: тревожни разстройства, афективни разстройства, разстройства, свързани с употребата на психоактивни вещества, разстройства в контрола над импулсите. Резултатите са получени след обобщаване на данни от 5318 интервюта. Инструментът на изследването е съставното интернационално диагностично интервю СИДИ (CIDI Composite International Diagnostic Interview) [1].

Резултати: При 66.8% от хората, които сериозно са обмисляли самоубийство, се откриват данни за психично разстройство. 40.3% от хората с депресия са правили опит за самоубийство. Коморбидността между афективните разстройства с друго заболяване е най-рискова за самоубийствени опити (OR = 164.53).

Заключение: Половината от респондентите, които обмислят самоубийство, имат предшестващо психично разстройство. Една от основните причини за суицидно поведение е наличието на психична болест. Депресията е предиктор на суицидни намерения. Коморбидността на афективните и тревожните разстройства с други заболявания, се очертава като най-сериозен предиктор на това кои от имащите суицидни намерения ще пристъпят към самоубийствени планове и опити.

PREVALENCE OF SUICIDAL BEHAVIOR AMONG PEOPLE WITH COMMON MENTAL DISORDERS IN BULGARIA. RESULTS FROM THE EPIDEMIOLOGICAL STUDY EPIBUL (2003-2007)

Rumyana Dinolova, Zahari Zarkov, Michail
Okoliyski, Hristo Hinkov, Vladimir Nakov,
Plamen Dimitrov,

National Center of Public Health and Analyses

SUMMARY

Background: According to the World Health Organization (WHO), suicide is one of the leading causes of death in the world. For Bulgaria deliberate self-harm is an 8 out of 10 leading causes of death. The presence of mental illness can predict suicidal ideation, but it is difficult to say whom of those with suicidal ideation and mental illness will proceed to suicidal actions.

Objectives: In this article epidemiological data on the prevalence of suicidal behavior are presented: 1) suicidal ideation, 2) suicidal ideation with suicidal plans, 3) planned suicide attempt, 4) unplanned suicide attempt.

Methods: A national representative epidemiological study of common mental disorders in Bulgaria EPIBUL (2003-2007) has been carried out. 16 illnesses of the following groups - anxiety disorders, affective disorders, psychoactive substance use disorders, and impulse control disorders - were investigated. The results were obtained after compiling data from 5318 interviews. Survey instrument used is the CIDI Composite International Diagnostic Interview [1].

Results: In 66.8% of the people who have seriously considered suicide was found evidence of mental disorder. 40.3% of people with depression have attempted suicide. Comorbidity of affective disorders with another disease is the highest risk for suicide attempts (OR = 164.53).

Conclusion: Half of the respondents who consider committing suicide have a pre-existing mental disorder. One of the main causes of suicidal behavior is the presence of mental illness. Depression is a predictor of suicidal intents. Comorbidity of affective and anxiety disorders with other diseases has emerged as the most significant predictor of whom of those with suicidal ideation will proceed with suicidal plans and attempts.

Ключови думи: суицидно поведение, национално представително епидемиологично проучване, чести психични разстройства, коморбидност.

Key words: suicidal behavior, nationally representative epidemiological study, common mental disorders, comorbidity.

ВЪВЕДЕНИЕ

Една от водещите причини за смърт и заболявания в света е суицидното поведение [2,3,4]. Твърде много усилия в световен мащаб са положени за събирането на данни, изучаването и лечението на суицидното поведение. Непрекъснато се предоставят нови данни и се разработват нови стратегии за превенция и лечение, отделят се средства за нови проучвания, но за съжаление тези усилия не намаляват процента на хората със суицидно поведение [2,5]. Дори някои изследвания прогнозираят увеличаване на самоубийствата до 2022 г. [6].

Повечето изследвания се фокусират върху търсенето и изследването на специфични рискови фактори, които да предсказват суицидно поведение. Някои проучвания ясно доказват, че сред водещите причини за суицидно поведение и суицидни опити са психичните разстройства, особено афективните разстройства [7,8,9]. Други се фокусират върху това, че всъщност психичните разстройства прогнозираят само суицидни идеи, но не могат да предскажат кои от хората със суицидни идеи ще пристъпят към суицидни планове и опити [10,11].

Психичните разстройства освен това са силно коморбидни и част от изследванията показват, че е възможно наличието на едно, две и повече заболявания значително да увеличи риска от суицидно поведение [12,13, 14,15]. Някои изследователи намират разлика между развитите и развиващите се страни. Те доказват, че наличието на психични разстройства по-рядко се свързва със суицидно поведение в развитите страни [16,17]. Други не намират разлика, когато използват същите методи за оценка при сравнителни анализи между страните [18].

Осигуряването на по-голяма яснота върху това, как различните психични разстройства са свързани с различните етапи от развитието на опитите за самоубийство, може да даде информация за това как ще се развие суицидното поведение, на базата на което да се правят по-точни преценки на риска и прогнози за лечението. В тази публикация се представят данни за България, получени след анализ на данни за суицидното поведение сред респондентите от проведеното Национално представително епидемиологично проучване на честите психични разстройства в България EPIBUL (2003 - 2007) по отношение на:

- разпространението на честите психични разстройства сред респондентите със суицидни намерения;
- връзката между броя на коморбидните заболявания и опитите за самоубийство сред респондентите с чести психични разстройства;
- свързани с популацията съотношения на риска, с оглед използването на тези данни за последващи национални изследвания и изработване и прилагане на програми за превенция на суицидното поведение.

INTRODUCTION

One of the leading causes of death and illness in the world is suicidal behavior [2, 3, 4]. Too many worldwide efforts are being made to data collection, study and treatment of suicidal behavior. Constantly new data are provided and new strategies for prevention and treatment are developed, funds for new research are allocated, but unfortunately these efforts do not reduce the percentage of people with suicidal behavior [2, 5]. Even some studies predict an increase in suicides by 2022 [6].

Most studies focus on the search and study of specific risk factors to predict suicidal behavior. Some studies clearly demonstrate that among the leading causes of suicidal behavior and suicide attempts are mental disorders, especially affective disorders [7, 8, 9]. Others focus on the fact that mental disorders predict suicidal ideas, but cannot predict who of people with suicidal intents will proceed with plans and suicide attempts [10, 11].

Mental disorders are also highly comorbid and some studies show that there may be one, two or more diseases to significantly increase the risk of suicidal behavior [12, 13, 14, 15]. Some researchers find differences between developed and developing countries. They prove that the presence of mental disorders is less frequently associated with suicidal behavior in developed countries [16, 17]. Others have found no difference when using the same evaluation methods in comparative analyzes between countries [18].

Delivering greater clarity on how various mental disorders are associated with different stages of suicide attempts can provide information on how suicidal behavior will be developed on which basis to make more accurate estimates for the risk and the prognosis of treatment. This publication presents data for Bulgaria resulting from the analysis of data on suicidal behavior among respondents by conducting a nationally representative epidemiological study of common mental disorders in Bulgaria EPIBUL (2003 - 2007) in respect of:

- The prevalence of common mental disorders among respondents with suicidal ideation.
- The relationship between the number of comorbid disorders and suicide attempts among respondents with common mental disorders.
- Population-related ratios of risk in order to use these data for further national researches and development and implementation of programs for prevention of suicidal behavior.

МЕТОДИ

1. ДИЗАЙН НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Проучването е проведено сред лица над 18 години, които живеят постоянно в семейни жилища (домакинства). Интервюирани са 5318 респонденти в цялата страна, с ниво на отзивчивост 72,0%. Подробно дизайнът на изследването е описан в други наши публикации [19].

2. ИНСТРУМЕНТ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Съставно международно диагностично интервю (CIDI)[1]

Въпросникът, приложен в това изследване за поставяне на диагнози по МКБ 10 (Международна класификация на болестите, 10-та ревизия) и DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition), е CIDI. CIDI е структурирано интервю с въпроси, свързани с възникване и изчезване на симптоми, с оглед заключение дали е имало психично разстройство по МКБ-10/ DSM IV в определени периоди от време, например, в хода на живота на човека до деня на интервюто или през последните 12 месеца. Това изследване използва CIDI 3 в адаптиран вариант за България. Адаптациата е направена независимо от превода и се свежда до приспособяване на въпросите към реалностите на българската култура, доходи, валута, медикаменти, осигурителна система и др. Изследвани са 16 заболявания по DSM-IV: тревожни разстройства (паническо разстройство, генерализирано тревожно разстройство, фобии, посттравматично стресово разстройство, афективни разстройства (дистимия, рекурентно депресивно разстройство, биполарно афективно разстройство), разстройства, свързани с употребата на психоактивни вещества (злоупотреба с алкохол, зависимост от алкохол, злоупотреба с дроги, зависимост от дроги), разстройства в контрола над импулсите (интермитентно експлозивно разстройство, разстройство със страх от раздяла, разстройство с противопоставяне и предизвикателство, разстройство в поведението).

3. СУИЦИДНО ПОВЕДЕНИЕ

Суицидното поведение е оценено с помощта на Модул за суицидност на CIDI, който изследва възникването на суицидни мисли, планове и опити в хода на живота. С цел да се разгледа връзката между суицидното поведение и психичните разстройства са представени 4 изхода от суицидно поведение в хода на живота: (1) суицидни идеи в общата извадка, (2) респонденти с психично заболяване и суицидни намерения с план, (3) суицидни опити в общата извадка: (3.1) планиран суициден опит, (3.2) непланиран суициден опит сред хората с чести психични разстройства в България.

4. МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

Разпространението на предшестващо психично разстройство сред респондентите с всеки от петте суицидни изхода е оценено с помощта на кръстосани таблици. Времевият превес на психичните разстройства е изследван, като е използвано ретроспективното начало на заболяването на индивидуално ниво, докладвано както за заболяването, така и за суицидното поведение. Предиктивните асоциа-

METHODS

1. STUDY DESIGN

The study was conducted among persons over 18 years of age who live permanently in family dwellings (households). 5318 respondents were interviewed across the country, with a level of responsiveness - 72.0%. Detailed design of the study is described in our other publications [19].

2. THE SURVEY INSTRUMENT

Composite international diagnostic interview (CIDI) [1]

The questionnaire applied in this study to make a diagnosis according to ICD 10 (International Classification of Diseases, 10th revision) and DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition) is CIDI. CIDI is a structured interview with questions related to the occurrence and disappearance of symptoms in order to conclude whether there was a mental disorder according to ICD -10/DSM IV in certain periods of time, for example, in the course of human life until the day of the interview or in the last 12 months. This study used CIDI 3 in adapted version for Bulgaria. Adaptation is made regardless of translation, focusing on adapting the questions to the realities of Bulgarian culture, income, currency, medications, security system, etc. 16 were studied diseases in DSM-IV: anxiety disorders (panic disorder, generalized anxiety disorder, phobias, post-traumatic stress disorder; affective disorders (dysthymia, recurrent depressive disorder, bipolar disorder), psychoactive substances use disorders (alcohol abuse, alcohol dependence, drug abuse, drug dependence), impulse control disorders (intermittent explosive disorder, separation anxiety disorder, oppositional defiant disorder, behavioral disorder).

3. SUICIDAL BEHAVIOR

Suicidal behavior was assessed using a module of suicidality SIDI that explores the emergence of suicidal thoughts, plans and attempts in the life course. In order to examine the relationship between suicidal behavior and mental disorders are presented 4 outputs of suicidal behavior in the course of life: (1) suicidal ideation in the total sample, (2) respondents with mental illness and suicidal ideation with a plan (3) suicidal experiments in the total sample (3.1) planned suicide attempt (3.2) unplanned suicide attempt among people with common mental disorders in Bulgaria.

4. METHODS OF ANALYSIS

Prevalence of pre-existing mental disorders among respondents with each of the five suicidal outcomes was assessed by cross-tables. Time prevalence of mental disorders was studied by using a retrospective onset of the disease at an individual level reported both for the disease and for suicidal behavior. Predictive associations between temporally preceding mental disorders and

ции между временно предшестващи психични разстройства и последващо суицидно поведение са определени чрез модели на времева преживяемост с единица за анализ човек-години [20]. Психичните разстройства са третирани като променливи във времето коварианти, а коефициентите на преживяване са експоненцирани, за да се генерират съотношения на шансовете. Оценени са бивариантните модели на преживяемост / тези, които отчитат само едно разстройство/, както и многовариантните/при които всички 16 психични разстройства се разглеждат едновременно/ при прогнозирането на всяко суицидно поведение. Тъй като в анализа са включени 16 различни психични разстройства като предиктори, броят на възможните взаимодействия приближава броя на наблюденията, поради което е приложена структура на взаимодействията, за да се генерират модели със стабилни оценки. Базовият модел включва обобщени фиктивни променливи на предиктора за общия брой на коморбидните заболявания, преживени от всеки респондент (например, отделни фиктивни променливи за предиктора за разграничаване на респондентите с точно две разстройства, точно три, ... и т.н.). Свързаните с популацията съотношения на риска, дължащи се на всеки клас на разстройствата, са изчислени въз основа на резултатите от простия модел на взаимодействие [15]. За да се изчислят стандартните отклонения в коефициентите на болестността и преживяемостта, е използвано разложение в ред на Тейлър, от софтуерния пакет SUDAAN. Многомерният дисперсионен анализ на статистическата значимост е тестван с квадратен тест на Wald, в които се използват ковариационни матрици за оценяване на взаимната зависимост между коефициентите, по модела на реда на Тейлър. Стандартните отклонения в честотата на пожизнения риск са анализирани чрез метода Jackknife repeated replication (JRR). Всички тестове на статистическа значимост са двустранни и дават ниво 0.05 [21].

В България не съществува общоприета или въведена с нормативен акт методика или скала за определяне на степента на дисфункция, предизвиквана от различните психични разстройства. Ето защо в българската адаптация на CIDI 3.0 беше запазено определението за тежест, разработено за CIDI 3.0 версията на WMH Consortium.

5. СТАТИСТИЧЕСКИ ТЕРМИНИ

Точността на резултатите от изследването е изразена с помощта на 95% доверителен интервал. Ако в случайната извадка бяха попаднали други домакинства и респонденти, а не тези с които е водено интервюто, точният резултат (например, болестността) би бил различен. Доверителен интервал 95% е интервалът, в който се съдържа истинската стойност на изследвания параметър (напр. за болестността) в 95% от случаите при положение, че наистина бъдат направени много случайни извадки и той се изчисли по данните от всяка от тях.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

1. РАЗПРОСТРАНЕНИЕ НА ЧЕСТИТЕ ПСИХИЧНИ РАЗСТРОЙСТВА СРЕД РЕСПОНДЕНТИТЕ СЪС СУИЦИДНО ПОВЕДЕНИЕ.

subsequent suicidal behavior are determined by patterns of survival time with an analysis unit of person-years [20]. Mental disorders are treated as time-varying covariates, and the odds of survival are exponentiating to generate odds ratios. Bivariate models of survival were assessed (those which reported only one disorder) as well as multivariate models (where all 16 mental disorders are treated simultaneously) in predicting each suicidal behavior. Since in the analysis were included 16 different mental disorders as predictors, the number of possible interactions approximates the number of observations, thus, a structure of interactions is attached, in order to generate models with stable reference marks. The base model includes summarized dummy variables of the predictor of the total number of comorbid disorders experienced by each respondent (eg, separate dummy variables for the predictor to distinguish respondents with exactly two disorders, exactly three, and so on). The population-related ratios of risk due to each class of disorders were calculated based on the results of the simple model of interaction [15]. To calculate the standard deviations in the ratios of prevalence and survival was used Taylor series expansion implemented in the SUDAAN software package. Multivariate dispersion analysis of the statistical significance was tested with Wald chi-square tests, in which the covariance matrices are used to evaluate the interdependence between the coefficients in the n-th order Taylor models. Standard deviations in the frequency of lifetime risk were analyzed by the method of Jackknife repeated replication (JRR). All tests of statistical significance are two-sided and give the significance level of 0.05 [21].

In Bulgaria there is no instrument methodology generally accepted or implemented by regulations or scale to determine the degree of dysfunction caused by various mental disorders. Therefore, in the Bulgarian adaptation of CIDI 3.0 was maintained the definition of weight designed for CIDI 3.0 version of the WMH Consortium.

5. STATISTICAL TERMS

The accuracy of results from the survey is expressed using a 95% confidence interval. If in a random sample were caught other households and respondents rather than those with whom the interview was led, the accurate result (eg, morbidity) would be different. 95% confidence interval is the interval which contains the true value of the parameter examined (eg morbidity) in 95 % of cases provided that really many random samples are made and it is calculated with data from each of them.

RESULTS AND DISCUSSION

1. PREVALENCE OF LIFETIME DSM IV DISORDERS AMONG SUICIDALITY

Таблица 1. Разпространение (според DSM IV) на честите психични разстройства сред респондентите със суицидно поведение

Table 1. Prevalence of Lifetime DSM IV disorders among suicidality

	В цялата извадка Among total sample				В извадката от лица със суицидни идеи Among ideators with a life time plan				В извадката от лица без суицидни идеи Among ideators without a lifetime plan				В цялата извадка Among total sample			
	% със заболяване сред % with disorder among				% със заболяване сред % with disorder among				% със заболяване сред % with disorder among				% със заболяване сред % with disorder among			
	ОПИТ Attempt		БЕЗ ОПИТ No attempt		ОПИТ Attempt		БЕЗ ОПИТ No attempt		ОПИТ Attempt		БЕЗ ОПИТ No attempt		СЪС СУИЦИДНИ ИДЕИ Ideation		БЕЗ СУИЦИДНИ ИДЕИ No ideation	
	% ¹	SE	% ¹	SE	% ¹	SE	% ¹	SE	% ¹	SE	% ¹	SE	% ¹	SE	% ¹	SE
Паническо разстройство Panic Disorder	8,9	4,8	1,0	0,1	9,0	5,7	7,0	6,6	8,8	9,2	2,3	1,1	3,9	1,1	1,0	0,1
Генерализирана тревожност General Anxiety Disorder	15,2	6,0	2,3	0,2	15,2	7,9	3,6	3,7	15,0	10,9	15,5	5,0	14,1	4,0	1,9	0,2
Специфични фобии Specific Phobia	5,2	3,6	5,8	0,3	7,9	5,4	23,1	9,8	0,0	0,0	16,7	3,8	15,5	3,1	5,5	0,3
Социална фобия Social Phobia	6,2	4,5	0,8	0,2	3,1	3,1	8,6	2,3	12,2	10,9	6,0	4,1	6,3	3,0	0,7	0,1
Посттравматично стресово разстройство Post-Traumatic Disorder	9,5	9,2	1,8	0,3	0,0	0,0	8,0	8,3	18,0	17,4	7,5	3,5	7,9	2,5	1,6	0,3
Разстройство с тревога от раздяла Separation Anxiety Disorder	0,0	0,0	1,4	0,4	0,0	0,0	6,1	6,0	0,0	0,0	2,6	1,7	2,5	1,4	1,3	0,4
Агорафобия Agoraphobia	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,6	1,2	1,1	0,9	0,1	0,1
Всички тревожни разстройства Any Anxiety Disorder	29,4	11,6	11,6	0,8	28,5	11,4	39,4	16,1	30,1	20,2	37,3	8,3	36,0	6,6	10,8	0,7
Рекурентно депресивно разстройство Major Depression	40,3	10,0	5,5	0,4	41,1	12,4	38,3	11,9	38,8	17,7	37,0	5,0	37,7	4,6	4,7	0,3
Дистимия Dysthymia	0,9	1,0	1,3	0,2	0,0	0,0	9,8	5,9	2,8	2,8	17,4	4,5	13,9	3,3	0,9	0,1
Биполарно афективно разстройство Bipolar	8,6	6,0	0,2	0,1	6,1	5,6	0,0	0,0	13,4	13,8	0,0	0,0	1,4	1,0	0,2	0,1

¹ % представлява процента на лицата с психично разстройство по DSM-IV сред случаите с резултативната променлива, която е указана в колоните на таблицата. Например, първата клетка е % на лицата с паническо разстройство от групата на направили суицидни опити

² Случаите с индивидуални разстройства в по-голямата си част са по-малко от 15, поради това в моделите вместо индивидуалните разстройства са използвани всякакви тревожни разстройства, всякакви афективни разстройства, всякакви злоупотреби с вещества.

При повече от половината от хората, които сериозно са обмисляли самоубийство, се откриват данни за психично разстройство според DSM-IV (66.8%). Депресията е по-

¹ % represents the percentage of people with the DSM-IV disorder among the cases with the outcome variable indicated in the column header. For example: the first cell is the % of those with Panic disorders among those with attempts

² Cases with individual disorders among the outcomes are in majority less than 15, therefore in the models, any anxiety, any mood and any substance are used instead of the individual disorders.

In more than half of the people who have seriously considered suicide was found evidence of mental disorder according to DSM-IV (66.8%). Depression is more common

разпространена сред респондентите, които правят опит за самоубийство (40.3%), в сравнение с тези без опит (5.5%). Сред респондентите със самоубийствени мисли, преваленсът на психично разстройство е по-висок сред тези, които правят планиран опит за самоубийство (45.8%), отколкото сред онези, които предприемат непланиран (т.е., импулсивен) опит (33.3%). Това показва, че импулсивните опити могат да са повлияни в по-голяма степен от други фактори, като например стресови събития в живота.

2. ВРЪЗКАТА МЕЖДУ БРОЯ НА КОМОРБИДНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ С ОПИТИТЕ ЗА САМОУБИЙСТВО СРЕД РЕСПОНДЕНТИТЕ С ЧЕСТИ ПСИХИЧНИ РАЗСТРОЙСТВА

Таблица 2. Връзка на коморбидността с опитите за самоубийство през целия живот сред респондентите с чести психични разстройства (според DSM IV)

among respondents who attempted suicide (40.3%) compared to those without experience (5.5 %). Among respondents with suicidal thoughts the prevalence of mental disorder is higher among those who make a planned suicide attempt (45.8%) than among those who take unscheduled (ie impulsive) experience (33.3%), which indicates that the impulsive attempts may be influenced to a greater extent by other factors such as stressful events in life.

2. COMORBIDITIES OF LIFETIME SUICIDALITY WITH LIFETIME DSM-IV MENTAL DISORDERS AND INTERACTIONS BETWEEN DISORDERS AND NUMBER OF OTHER DISORDERS

Table 2. Comorbidities of Lifetime Suicidality with Lifetime DSM-IV Mental Disorders and Interactions between disorders and number of other disorders

	ОПИТИ Attempt	Планиран опит със суицидни идеи Planned Attempt: Attempt among ideators with a lifetime plan	Непланиран опит Unplanned Attempt: Attempt among ideators without a lifetime plan	СУИЦИДНИ ИДЕИ Ideation
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Всички тревожни разстройства Any Anxiety Disorder	1.47 (0.23-9.24)	0.12 (0.01-1.27)	1.16 (0.09-15.67)	2.13 (0.95-4.75)
Всички афективни разстройства Any Mood Disorder	3.26 (0.88-12.06)	1.43 (0.29-7.00)	0.18 (0.03-1.22)	4.30* (2.17-8.53)*
Всички р-ва на контрола върху импулсите Any Impulse Disorder	0.01* (0.01-0.03)*	0.09* (0.01-0.59)*	0.00* (0.00-0.02)*	3.29 (0.31-34.50)
Всички р-ва свързани с психоактивни вещества Any Substance Disorder	0.00* (0.00-0.01)*	0.00* (0.00-0.00)*	0.00* (0.00-0.01)*	4.10* (1.02-16.54)*
Постоянна променлива за броя на другите разстройства continuous variable for number of other disorders ¹	0.06* (0.01-0.64)*	0.00* (0.00-0.02)*	0.00* (0.00-0.00)*	50.80* (12.99-198.71)*
Ефект на взаимодействие между всякакво тревожно разстройство и броя на други разстройства Interaction effect between Any Anxiety Disorder and number of other disorders	0.18 (0.02-1.92)	1.25 (0.11-14.77)	435.31* (43.40-4366.61)*	0.09* (0.02-0.36)*
Ефект на взаимодействие между всякакво афективно разстройство и броя на други разстройства Interaction effect between Any Mood Disorder and number of other disorders	164.53* (48.59-557.05)*	787.63* (197.67-3138.37)*	982.90* (221.96-4352.50)*	0.16* (0.07-0.37)*
Ефект на взаимодействие между всякакво разстройство на контрола върху импулсите и броя на други разстройства Interaction effect between Any Impulse Disorder and number of other disorders	0.53* (0.28-0.98)*	---	0.35* (0.16-0.74)*	0.06 (0.00-2.01)
Ефект на взаимодействие между всякакво разстройство свързани с психоактивни вещества и броя на други разстройства Interaction effect between Any Substance Disorder and number of other disorders	0.36* (0.20-0.65)*	---	0.58 (0.11-3.21)	0.00* (0.00-0.00)*
(N) ²	(5318)	(48)	(122)	(5318)

* Статистически значими данни при ниво на значимост 0.05, двустранен тест

¹ Броя на други разстройства представлява броя на разстройствата в повече от първите регистрирани, например случаите с едно разстройство има 0 други разстройства, случаите с 2 разстройства имат 1 друго разстройство и т.н.

² Деноминатор: големината на извадката на модела

* Significant at the .05 level, two-sided test

¹ Number of other disorders represents the number of disorders on top of the first one counted, so cases with 1 disorder will have 0 other disorders, cases with 2 disorders will have 1 other disorders, and so on.

² Denominator sample size of the models

Афективните разстройства са сред най-силните предиктори за самоубийствено намерение (OR= 4.30), а съчетаването на едно и повече разстройства повишава риска 12 пъти (OR= 50.80). Коморбидността между афективните разстройства с друго заболяване е най-рискова за самоубийствени опити (OR= 164.53), планирани опити (OR= 787.63) или непланирани опити (OR= 982.90). По отношение на непланираните опити, коморбидността между тревожни разстройства с друго заболяване също е високорискова (OR = 435.31).

Пожизнената болестност от тревожни и афективни разстройства е рисков фактор за поява на суицидни мисли. Този факт е статистически значим за българската популация, като рискът за боледуващите от тревожни разстройства е 2,2 пъти по-висок, а от афективни разстройства е 2,4 – сравнено със здрави хора.

Статистически значим е фактът, че пожизненият риск за осъществяване на суицидни опити при страдащите от афективни разстройства е 4,6 пъти по-висок в сравнение със здравите лица. При страдащите от тревожни разстройства този риск е 1,2 пъти по-висок, но не е статистически значим и е валиден само в рамките на извадката.

ИЗВОДИ

Представените резултати са от първото цялостно епидемиологично проучване на болестността от чести психични разстройства проведено у нас. Диагнозите на отделните разстройства са поставени според критериите на 10-тата ревизия на Международната класификация на болестите. То е и първото проучване, което се провежда на принципа на обща извадка от населението, като интервюта са направени от анкетьори, които не са специалисти в областта на психиатрията или медицината. Събраните данни са представителни за страната и са валидни.

Резултатите от представените таблици трябва да се тълкуват в контекста на няколко основни ограничения.

Първо, те се базират на ретроспективни индивидуални интервюта на събитието и времето на психичните разстройства и суицидното поведение, което предполага потенциални проблеми с предоставянето на недостатъчни данни и неточни спомени [22]. В крайна сметка, систематичните прегледи показват, че хората могат да си припомнят минали преживявания с достатъчна точност, за да предоставят ценна информация [23,24] и че такива данни са особено полезни, когато няма на разположение проспективни данни, [25] както е в настоящия случай.

На второ място, въпреки че се оценява широк спектър от заболявания и различни аспекти на суицидно поведение, в това изследване не са разгледани няколко важни аспекта. Например не се разглеждат тежестта или хроничността на всяко разстройство, което е предпоставка за подценяване на силата на наблюдаваните връзки. Освен това няколко разстройства, за които е известно, че са свързани със суицидно поведение, са изключени, като неафективна психоза и личностните разстройства. Проучването на тези и други фактори остава ключово направление за бъдещи изследвания.

Affective disorders are among the strongest predictors of suicidal intent (OR = 4.30), a combination of one or more disorders increases the risk 12-fold (OR = 50.80). Comorbidity between affective disorders with other disease is the risk for suicide attempts (OR = 164.53), planned attempts (OR = 787.63), or unplanned attempts (OR = 982.90). With respect to unplanned attempts comorbidity between anxiety disorders with other diseases is also high risk (OR = 435.31).

Lifetime prevalence of anxiety and affective disorders is a risk factor for the emergence of suicidal thoughts. This fact is statistically significant for the Bulgarian population, where the risk of suffering from anxiety disorders is 2.2 times higher, and of affective disorders is 2.4 - compared with healthy people.

Statistically significant is the fact that the lifetime risk for the implementation of suicide attempts in those suffering from affective disorders is 4.6 times higher than in healthy individuals. In people suffering from anxiety disorders that risk is 1.2 times higher, but not statistically significant and is valid only within the sample.

CONCLUSIONS

The results presented are the first comprehensive epidemiological study of the prevalence of common mental disorders conducted in the country. Diagnoses of individual disorders are placed according to the criteria of the tenth revision of the International Classification of Diseases. It is also the first study to be conducted on the principle of total sample population as the interviews were made by lay interviewers who are not specialists in psychiatry or medicine. The data collected are representative of the country and are valid.

The results from the tables must be interpreted in the context of several major limitations.

Firstly, they are based on retrospective individual interviews of the event and the time of mental disorders and suicidal behavior, suggesting potential problems with the provision of insufficient data and poor memory [22]. Finally, a systematic review showed that people can recall past experiences with sufficient accuracy to provide valuable information [23, 24], and that such data are particularly useful when there is no available prospective data [25] as in this case.

Secondly, although it is estimated a wide range of diseases and different aspects of suicidal behavior in this study are not addressed several important aspects. For example, the severity or chronicity of any disorder is not considered, which is a prerequisite for underestimating the strength of the observed relationships. Furthermore, several disorders which are known to be associated with suicidal behavior are excluded as the nonaffective psychosis and personality disorders. The study of these and other factors remains a key direction for future research.

Despite these limitations, this study improves

Независимо от тези ограничения, това проучване подобрява разбирането на суицидното поведение в няколко важни направления:

Първо - Около половината от пациентите, които сериозно обмислят самоубийство, както и повече от половината от направилите опит за самоубийство имат предшестващо психично разстройство.

Второ - Наличието на всяко от изследваните психични разстройства е свързано с повишен риск от последващ опит за самоубийство.

Трето - Психичните разстройства са свързани с диференцирано суицидно поведение, в зависимост от това коя част от пътя към самоубийство е била прогнозирана. Конкретно, всяко разстройство е значимо свързано с последващо начало на суицидни мисли. Например, въпреки че депресията многократно се е доказала като един от най-силните предиктори на опити за самоубийство, това се дължи до голяма степен на факта, че тя прогнозира началото на суицидни намерения и е от много по-малка полза при прогнозирането на това, кои от хората със суицидни намерения ще прибегнат до самоубийствени планове или опити [8,14, 15]. Коморбидността на афективните и тревожните разстройства с други заболявания, се очертава като най-силен предиктор на това кои от имащите суицидни намерения ще пристъпят към самоубийствени планове и опити, както и са особено полезни при прогнозирането на непланирани опити.

Клинично тези резултати показват, че е важно да се има предвид не само депресията или афективните разстройства, но и пълната гама от психични разстройства при оценката на риска на пациентите със суицидно поведение. Като се има предвид особено изразената връзка между наличието на повече от едно заболяване и суицидното поведение, клиничните специалисти винаги трябва да правят оценка на риска от самоубийство сред пациентите с коморбидност.

От гледна точка на общественото здраве, силната и последователна връзка между психичните разстройства и суицидното поведение показва, че усилията за превенция на самоубийствата трябва да включват фокус върху скрининга и лечението на психичните заболявания [15].

В момента у нас ресурсите, предназначени като цяло за лечение на психични разстройства и по-конкретно на суицидно поведение, са твърде ограничени. Отделянето на достатъчно ресурси за превенция на суицидните опити ще доведе до значителното намаляване на броя им. Вече има известни доказателства, че превенцията на психичните разстройства има пряка връзка с намаляването на процента на самоубийства. Така например програми, предназначени за обучение на общопрактикуващи лекари с цел разпознаване и лечение на депресия, са показали значително намаляване на процента на самоубийства [26]. Въпреки че все още има много неясноти по отношение на това как психичните разстройства могат да увеличат честотата на суицидно поведение, е необходимо да се предприемат действия за по-добро разбиране, прогнозиране и предотвратяване на такъв опасен изход.

understanding of suicidal behavior in several important areas:

First - About half of the patients who are seriously considering suicide, and more than half of attempted suicide have a pre-existing mental disorder.

Second - The presence of any of the surveyed mental disorders is associated with an increased risk of subsequent suicide attempt.

Third - Mental disorders are associated with suicidal behavior with differentiated suicidal behaviour depending on which part of the way to suicide was predicted. Specifically, each disorder was significantly associated with subsequent onset of suicidal thoughts. For example, although depression has repeatedly proved to be one of the strongest predictors of suicide attempts, this is largely due to the fact that it predicted the beginning of suicidal ideation, and is much less useful in predicting who of those with suicidal ideation will resort to suicide plans or attempts [8, 14, 15]. Comorbidity of affective and anxiety disorders with other diseases emerge as the strongest predictors of who of those with suicidal ideation will proceed with plans and suicide attempts, and are particularly useful in predicting unplanned attempts.

Clinically, these results indicate that it is important to consider not only the depression or mood disorders, but the full range of mental disorders in the risk assessment of patients with suicidal behavior. Given the particularly pronounced relationship between the presence of more than one disorder and suicidal behavior, clinicians should always assess the risk of suicide among patients with comorbidity.

From the perspective of public health, the strong and consistent relationship between mental disorders and suicidal behavior indicates that efforts to prevent suicide should include a focus on screening and treatment of mental illnesses [15].

Nowadays in our country resources designed generally for the treatment of mental disorders and, in particular, of suicidal behavior are very limited. Allocation of sufficient resources for the prevention of suicide attempts will result in a significant reduction in their number. There has already been some evidence that prevention of mental disorders is directly related to the reduction of suicide rates. For example, programs for the training of general practitioners in order to recognize and treat depression have been shown to significantly reduce the rate of suicide [26]. Although there are still many uncertainties about how mental disorders can increase the frequency of suicidal behavior, it is necessary to take action to better understand, predict and prevent such a dangerous outcome.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Robins LN, Wing J, Wittchen HU, et al. 1988. The Composite International Diagnostic Interview: an epidemiologic instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Archives of General Psychiatry* 45: 1069-77
2. Nock MK, Borges G, Bromet EJ, Cha CB, Kessler RC, et al. (2008) Suicide and suicidal behaviors. *Epidemiologic Reviews* 30: 133-154.
3. Goldsmith SK, Pellmar TC, Kleinman AM, Bunney WE, editors (2002) Reducing suicide: A national imperative. Washington, DC: The National Academies Press.
4. WHO (2008) World Health Organization: Suicide Prevention (SUPRE). Geneva, Switzerland: World Health Organization.
5. Kessler RC, Berglund P, Borges G, Nock MK, Wang PS (2005) Trends in suicide ideation, plans, gestures, and attempts in the United States, 1990-1992 to 2001-2003. *Journal of the American Medical Association* 293: 2487-2495.
6. Mathers CD, Loncar D (2006) Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 3: e442.
7. Harris EC, Barraclough B (1997) Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *British Journal of Psychiatry* 170: 205-228.
8. Pokorny AD (1983) Prediction of suicide in psychiatric patients. Report of a prospective study. *Archives of General Psychiatry* 40: 249-257.
9. Phillips MR, Yang G, Zhang Y, Wang L, Ji H, et al. (2002) Risk factors for suicide in China: A national case-control psychological autopsy study. *Lancet* 360: 1728-1736.
10. Borges G, Angst J, Nock MK, Ruscio AM, Kessler RC (2008) Risk factors for the incidence and persistence of suicide-related outcomes: A 10-year follow-up study using the National Comorbidity Surveys. *Journal of Affective Disorders* 105: 25-33.
11. Nock MK, Hwang I, Sampson N, Kessler RC. Mental disorders, comorbidity, and suicidal behaviors: results from the National Comorbidity Survey replication. *Mol Psychiatry*. 2009;14(8):868-876.
12. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE (2005) Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry* 62: 617-627.
13. Hornig CD, McNally RJ (1995) Panic disorder and suicide attempt. A reanalysis of data from the Epidemiologic Catchment Area study. *British Journal of Psychiatry* 167: 76-79.
14. Beautrais AL, Joyce PR, Mulder RT, Fergusson DM, Deavoll BJ, et al. (1996) Prevalence and comorbidity of mental disorders in persons making serious suicide attempts: a case-control study. *American Journal of Psychiatry* 153: 1009-1014.
15. Nock MK, Hwang I, Sampson N, et al. Cross-national analysis of the associations among mental disorders and suicidal behavior: findings from the WHO World Mental Health Surveys. *PLoS Med*. 2009;6(8):e1000123.
16. Vijayakumar L (2004) Suicide prevention: The urgent need in developing countries. *World Psychiatry* 3: 158-159.
17. Vijayakumar L, John S, Pirkis J, Whiteford H (2005) Suicide in developing countries (2): risk factors. *Crisis* 26: 112-119.
18. Nock MK, Borges G, Bromet EJ, Alonso J, Angermeyer M, et al. (2008) Cross-national prevalence and risk factors for suicidal ideation, plans, and attempts in the WHO World Mental Health Surveys. *British Journal of Psychiatry* 192: 98-105.
19. Tomov T, Hinkov H, Zarkov Z, Mladenova M, Vasilev S, Okoliysk M (2008) Nationally representative epidemiological study of common mental disorders in Bulgaria (2002-2006): Tools, methods, conduction and assessment. *Social medicine* 2008 vol. 4; 16-20 (in Bulgarian). Томов Т, Хинков Хр, Зарков З, Младенова М, Василев С, Околийски М (2008) Национално представително епидемиологично проучване на честите психични разстройства в България (2002-2006): Инструменти, методика, провеждане и оценка. *Социална медицина* 2008; 4: 16-20.
20. Efron B (1988) Logistic regression, survival analysis, and the Kaplan Meier curve. *Journal of the American Sociological Association* 83: 414-425.
21. SUDAAN: Professional Software for Survey Data Analysis (computer program).
Version 8.0.1. Research Triangle Park, NC: Research Triangle Institute; 2002
22. Angold A, Erkanli A, Costello EJ, Rutter M (1996) Precision, reliability and accuracy in the dating of symptom onsets in child and adolescent psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 37: 657-664.
23. Brewin CR, Andrews B, Gotlib IH (1993) Psychopathology and early experience: a reappraisal of retrospective reports. *Psychological Bulletin* 113: 82-98.
24. Hardt J, Rutter M (2004) Validity of adult retrospective reports of adverse childhood experiences: review of the evidence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 45: 260-273.
25. Schlesselman JJ (1982) Case-control studies: Design, conduct, and analysis. New York, NY: Oxford University Press.
26. Mann JJ, Apter A, Bertolote J, Beautrais A, Currier D, et al. (2005) Suicide prevention strategies: A systematic review. *Journal of the American Medical Association* 294: 2064-2074.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Румяна Динолова
НЦОЗА, сектор „Психично здраве”,
София 1431, бул. „Акад. Иван Гешов” №15,
тел. 02/ 954 97 69,
e-mail: rdinolova@abv.bg

Address for correspondence:

Rumyana Dinolova, MD
National Center of Public Health and Analyses
Blvd. Acad. Iv. Geshov №15, Sofia, 1431
e-mail: rdinolova@abv.bg

От 09 април 2014 г. Националният център по обществено здраве и анализи е с нов директор - доц. д-р Жени Стайкова, дм.

Доц. д-р Жени Стайкова, дм, завършва висшето си образование в Държавната медицинска академия "И.И.Мечников" в Санкт-Петербург, след което специализира в Московския научноизследователски институт по хигиена "Ф.Ф. Ерисман". Има втора специалност по социална медицина от Висшия медицински институт в Пловдив и три магистърски степени - по медицина, обществено здраве и здравен мениджмънт от Факултета по обществено здраве към МУ – София и по публична администрация от Софийския университет „Св. Климент Охридски“.

Доц. д-р Стайкова е доктор по медицина и доцент от ВАК на Министерски съвет. Тя преподава в МУ – Плевен и филиала на Пловдивския университет "Паисий Хилендарски" в Кърджали, а от месец ноември 2013 г. е доцент във Факултета по обществено здраве в МУ – София. От 1995 г. до април 2014 г. ръководи последователно Хигиенно-епидемиологичната инспекция (ХЕИ), Регионалната инспекция по опазване и контрол на общественото здраве (РИОКОЗ), Регионалния център по здравеопазване (РЦЗ) и Регионалната здравна инспекция (РЗИ) в Кърджали.

Доц. д-р Жени Стайкова е член на Световната организация по епидемиология на околната среда, Националното сдружение за здравна политика и мениджмънт, зам.-председател е на сдружение "Обществена коалиция за здраве – Кърджали" и е съучредител на Българското дружество по превантивна медицина.

Доц. д-р Стайкова има над 70 публикации, в т.ч. монографии, съавторство в учебници и учебни помагала.

Наред с ръководството на държавни институции, доц. Стайкова работи активно и в неправителствения сектор като координатор и ръководител на 5 европейски програми в сферата на общественото здраве. Под нейно ръководство в РЗИ - Кърджали са изпълнени много проекти, вкл. и по европейски програми, признати като добри практики.

Доц. д-р Жени Стайкова, дм, е носител на много награди и отличия за постигнати високи успехи в областта на общественото здравеопазване.

From 09 April 2014 Assoc. Professor Jeni Staykova, MD, PhD, is the new director of the National Center for Public Health and Analyses.

Assoc. Prof. Jeni Staykova, MD, PhD, graduated from the State Medical Academy "I.I.Mechnikov" in St. Petersburg, after which she specialized in the Moscow Research Institute of Hygiene "FF Erisman". Assoc. Prof. Jeni Staykova acquired a second specialty in Social Medicine at the Medical University - Plovdiv. Associate Professor Staykova has three master's degrees - in medicine; public health and health management at the Faculty of Public Health in the Medical University of Sofia; and public administration - administrative practices with the Sv. Kliment Ohridski University of Sofia.

Assoc. Prof. Staykova has an academic degree "Doctor"(PhD Diploma)and academic rank "Associate professor" upon the consent of the Supreme Testimonial Committee of the Council of Ministers. She has been teaching at the Medical University in Plevan and the affiliation of the Plovdiv University "Paisij Hilendarski" in Kardzhali and since November 2013 she is appointed Associate Professor in the Faculty of Public Health, Medical University - Sofia. Since 1995 to present she has run consistently the Hygiene Epidemiological Inspectorate (HEI), the Regional Inspectorate for Protection and Control of Public Health (RIPCPH) and the Regional Health Center (RHC) in Kardzhali. Since 2011 she has been appointed Director of the Regional Health Inspectorate (RHI) in Kardzhali.

Assoc. Prof. Staykova, MD, PhD, is a member of the World Organization for Environmental Epidemiology; National Association of Health Policy and Management; Board of Union of Scientists in Bulgaria - Branch Kardzhali. She is a Deputy Chairman of the Association "Public Health Coalition - Kardzhali"; co-founder of the Bulgarian Society for Preventive Medicine.

Associate Professor Staykova has over 70 publications, including books, co-authored in textbooks.

Along with her work in state institutions, Assoc. Prof. Staykova, MD, PhD, has been actively working in the NGO sector as a coordinator and manager of five European programs in the field of public health. Under her leadership in RHI - Kardzhali have finalized many projects, incl. and European programs indicated as the good practices.

Assoc. Prof. Staykova, MD, PhD, has won many awards for high achievements in public health.

“Българско списание за обществено здраве” е многопрофилно списание, което включва публикации в областта на здравната политика, здравен мениджмънт и икономика, епидемиология на неинфекциозните и заразените болести, здравето на населението /жените/децата/, промоция на здравето и профилактика на болестите, околна среда и здраве, храни и хранене, трудова медицина, психично здраве, кризисни ситуации и обществено здраве. Материалите се отпечатват на български и английски език. В списанието се публикуват:

- Научни статии (до 12 стр.): Статиите включват Въведение, Цел, Материал и методи, Резултати, Обсъждане, Заключение и Книгопис.
- Обзори (до 12 стр.): Обзорите трябва да представят значими теми в областта на общественото здраве.
- Дискусия, позиции (до 6 стр.) - засягат всяка област на общественото здраве.
- Мнения, събития (до 1 стр.) - представят актуални, значими или дискуссионни проблеми и важни събития.
- Представяне на нови книги или софтуер (до 1 стр.)

Отговорност на автора: Всички представени за публикуване материали трябва да бъдат оригинални разработки, които не са публикувани до този момент и не са подадени за публикуване другаде. Приетите ръкописи не могат да бъдат публикувани след това в други издания в същия вид, изцяло или на части и на какъвто и да било език, без съгласието на “Българско списание за обществено здраве”. Авторите отговарят за всички части от материала си.

Научна етика: Отговорност на авторите е да удостоверят, че всяко изследване върху хора е било одобрено от комисия по медицинска етика.

Подаване на ръкописите: Материалите трябва да бъдат подавани в електронен вид (по електронна поща или на CD/дискета) и като печатно копие (2 копия, формат А4). Материалите от българските автори трябва да бъдат на български и английски език, а на авторите от чужбина на английски език.

Подготовка на ръкописа:

Придружително писмо: Ръкописът трябва да бъде придружен с писмо, удостоверяващо, че материалът и данните или части от тях не са били публикувани досега (освен като резюме), както и че материалът не е под печат и не е възложен за рецензиране в друго издание.

Заглавна страница:

- Вид на ръкописа (оригинална статия, обзор и др.)
- Заглавие, имена на авторите и месторабота по време на изготвяне на материала
- Име и пълен адрес на кореспондиращия автор, телефон, електронна поща
- Благодарности към лица и колеги с принос за изследването.

Указания за оформление на материалите: Използват се мерни единици на международната система SI. Да се избягват акроними, освен ако не са общоприети. Акронимите и съкращенията се дефинират при първата им употреба в текста. Файловете на ръкописа се подават във формат на Microsoft Word.

Форматът на страниците трябва да бъде А4 с полета от 2,5 cm от всички страни, шрифтът 12-point Times New Roman с 1,5 интервал между редовете. Текстът се подравнява само от ляво.

Резюме: За научни статии се подготвя резюме със следната структура и подзаглавия: Обосновка, Цел, Методи, Резултати и Заключение. При материали без структура (например, методологични материали)

се допускат резюмета, неструктурирани по горния начин. Резюмето трябва да съдържа не повече от 250 думи.

Ключови думи: Представят се след резюмето.

главия и при необходимост обяснителни бележки под черта.

Фигури: Всяка фигура се подава като отделен документ/файл (в графичен формат - .pdf, .tif, .jpg). Фигурите се номерират по реда на цитирането им в текста. Всяка фигура трябва се придружава с кратка легенда на отделна страница, която следва Книгописа и е част от текстовия файл. В материалите на българските автори заглавията и текстът към фигурите трябва да бъдат на български и английски език.

Книгопис: Цитираните източници се номерират по реда на посочването им в текста и се описват непосредствено след основния текст.

В текста номерът на цитирания източник се поставя в скоби.

Bulgarian Journal of Public Health is a multidisciplinary journal, which covers the following fields of public health: health policy, health management and economics, epidemiology of noncommunicable and communicable diseases, population / women's/ children's health, health promotion and disease prevention, environmental health, foods and nutrition, occupational health, mental health, public health and disasters.

The papers are published in both Bulgarian and English. The Journal publishes:

- Original Research Articles (up to 12 pages): Articles should begin with Introduction, followed by Aims, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusions, References.
- Review Articles (up to 12 pages): Reviews should concern topics of current interest in the field of public health.
- Discussion, positions (up to 6 pages) - may address any topic of interest for public health.
- Opinions, events (up to 1 pages) – represent current, relevant or disputable issues and important events.
- New books or Software Reviews (up to 1 page).

Author Responsibility. All submitted manuscripts should be original contributions, not previously published and not under consideration for publication elsewhere. Accepted manuscripts cannot subsequently be published elsewhere in similar form, in whole or in part, in any language, without the consent of Bulgarian Journal of

Public Health. Authors are responsible for all parts of their paper.

Scientific Ethics. It is the authors' responsibility to verify that any investigation involving human subjects has been approved by a committee on research ethics.

Manuscript Submission. Materials may be submitted by e-mail or on CD/diskette and as a hard copy (2 copies,

A4 format). Materials of Bulgarian authors should be written in Bulgarian and English, and those of foreign authors – only in English.

Manuscript Submission Directions

Cover Letter: The submitted manuscript should be accompanied by a cover letter stating that the paper and the data have not been previously published, either in whole or in part (unless as an abstract), and that no similar paper is in press or under review elsewhere.

Title Page:

- Type of manuscript (Original Article, Review Article, etc.)
- Title, Authors names and affiliations at the time the work has been created
- Corresponding author's name, mailing address, telephone number, e-mail
- Acknowledgements, including colleagues who contributed to the research.

Directions: Use SI units of measure. Avoid acronyms unless they are widely recognized. Define acronyms and abbreviations at first mention in text. Provide submitted manuscript files in a Microsoft Word processing format. Format the manuscript files for A4 size paper with 2.5 cm margin on all sides. Use 12-point Times New Roman, 1.5 spaced. Align text only on the left side.

Abstract: For research articles, provide a structured abstract, with headings for Background, Methods, Results, and Conclusions. Unstructured abstracts are allowed for papers of different kind (eg, methodology papers).

Abstracts are limited to 250 words.

Key words: After the abstract key words should be provided.

Tables: Tables should have clear titles and explanatory footnotes.

Figures: Each figure should be submitted as a separate document. Submit figures in final form, suitable for publication. Number figures consecutively in the order they are discussed. Provide brief legends for each figure on a separate manuscript page. This page should follow the references and be included as part of the text file.

References: References should be numbered consecutively in order of appearance in the text, and listed immediately after the main text. Reference numbers in the text should be in parenthesis. 1,5 space the references.

