

Том 10, кн. 3

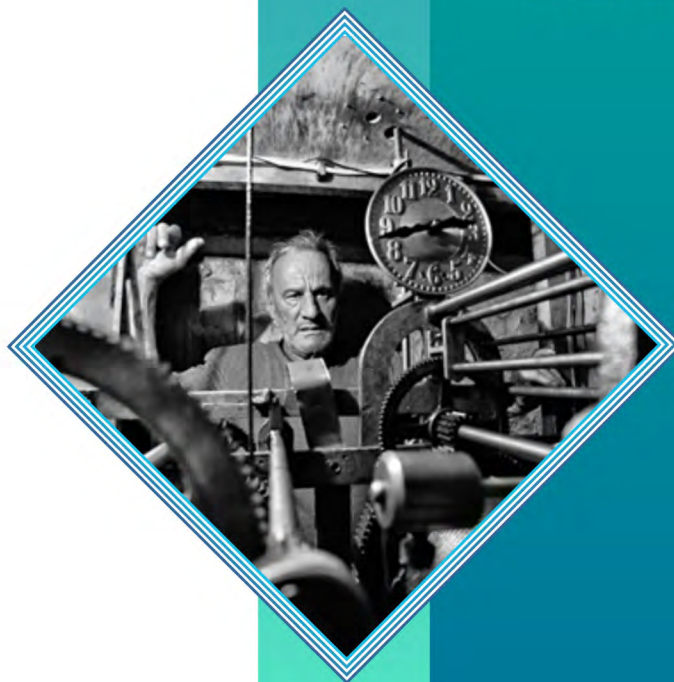
ISSN 1313-860X

Vol. X, №3

БЪЛГАРСКО  
СПИСАНИЕ  
ЗА ОБЩЕСТВЕНО  
ЗДРАВЕ

2018

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, здраве на населението (жените, децата), промоция на здравето и профилактика на болестите, околна среда и здраве, трудова медицина, храни и хранене, кризисни ситуации и обществено здраве, психично здраве. Списанието дава 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, публикувано на интернет страницата на Националния център по обществено здраве анализи (<http://ncpha.government.bg>)

**РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ**

Главен редактор: Проф. д-р Петко Салчев, дм  
Зам. главен редактор: Проф. д-р Пламен Димитров, дм  
Отговорен секретар: Татяна Каранешева, дм  
Редактор на английски: Калина Сиракова  
Стилова редакция и корекция: Татяна Каранешева, дм  
Гр.дизайн и предпечат: Боряна Мекушина  
WEB администратор: Рени Петкова

**РЕДАКЦИОНЕН СЪВЕТ**

Доц. д-р Христо Хинков, дм (НЦОЗА)  
Проф. д-р Веселка Дулева, дм (НЦОЗА)  
Доц. д-р Илиана Янева, дм (НЦОЗА)  
Доц. Красимира Дикова, дм (НЦОЗА)  
Доц. д-р Наташка Данова, дм (НЦОЗА)  
Проф. Цвета Георгиева, дм (НЦОЗА)  
Доц. Михаела Иванова, дм (НЦОЗА)  
Доц. д-р Антоанета Манолова, дм (НЦОЗА)  
Доц. д-р Лиляна Чепилска, дм (НЦОЗА)  
Проф. д-р Тодор Кантарджиев, дмн (НЦЗПБ)  
Проф. д-р Валерия Хаджидекова, дм (НЦРРЗ)  
Доц. д-р Лидия Георгиева, дм (МУ, София)  
Доц. д-р Невяна Фесчиева, дм (МУ, Варна)  
Проф. д-р Силвия Александрова-Янкулова, дмн (МУ, Плевен)  
Проф. Игнат Игнатов, дф (НИЦМБ)

**МЕЖДУНАРОДЕН КОНСУЛТАТИВЕН СЪВЕТ**

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)  
Проф. д-р Мартин Маккий (Обединено Кралство)  
Д-р Жоао Бреда (Португалия)  
Проф. Арнстейн Миклетун (Норвегия)

**АДРЕС НА РЕДАКЦИЯТА:**

Проф. д-р Петко Салчев, дм - Главен редактор  
“Българско списание за обществено здраве”  
Национален център по обществено здраве и анализи  
Бул. “Акад. Иван Гешов” 15, София 1431, България  
e-mail: [t.karanешева@ncpha.government.bg](mailto:t.karanешева@ncpha.government.bg)

*На корицата фотография на Антон Генеv*

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 ([www.ncpha.government.bg](http://www.ncpha.government.bg)).

**EDITORIAL BOARD AND STAFF**

Editor-in-Chief: Prof. Petko Salchev, MD, PhD  
Deputy Editor: Prof. Plamen Dimitrov, MD, PhD  
Secretary-in-Charge: Tatiana Karanesheva, PhD  
Editor in English: Kalina Sirakova  
Style editing and correction: Tatiana Karanesheva, PhD  
Graphic Design and Prepress: Boryana  
WEB администратор: Рени Петкова

**EDITORIAL BOARD**

Assoc.Prof. Hristo Hinkov, MD, PhD (NCPHA)  
Prof. Veselka Duleva, MD, PhD (NCPHA)  
Assoc.Prof. Iliana Yaneva, MD, PhD (NCPHA)  
Assoc.Prof. Krasimira Dikova, PhD (NCPHA)  
Assoc.Prof. Natasha Danova, MD, PhD (NCPHA)  
Prof. Tsveta Georgieva, PhD (NCPHA)  
Assoc.Prof. Mihaela Ivanova, PhD (NCPHA)  
Assoc.Prof. Antoaneta Manolova, MD, PhD (NCPHA)  
Assoc.Prof. Lilyana Chipilska, MD, PhD (NCPHA)  
Prof. Todor Kantardzhiev, MD, Dsc (NCRPP)  
Prof. Valeria Hadzhidekova, MD, Dsc (NCRPP)  
Assoc.Prof. Lidia Georgieva, MD, PhD (MU, Sofia)  
Assoc.Prof. Neviana Feschieva, MD, PhD (MU, Varna)  
Prof. Silva Alexandrova-Jankulovska, MD, Dsc (MU, Pleven)  
Prof. Ignat Ignatov, PhD in Physics (SRCMB)

**INTERNATIONAL ADVISORY BOARD**

Assoc.Prof. Hermann H. Dieter, MD, PhD (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 (Macedonia)  
Prof. Wilfried Karmaus, MD, MPH (USA)  
Prof. Ville Lehtinen, MD, PhD (Finland)  
Agneta Yngve, PhD (Sweden)  
Prof. Dr. Martin McKee (United Kingdom)  
Dr. Joao Breda (Portugal)  
Prof. Arnstein Mykletun, PhD (Norway)

**EDITORIAL OFFICE ADDRESS:**

Проф. Петко Салчев, MD, PhD - Editor-in-Chief  
„Bulgarian Journal of Public Health”  
National Center of Public Health and Analyses  
15 Acad.Ivan Geshov Blvd, 1431 Sofia, BULGARIA  
e-mail: [t.karanешева@ncpha.government.bg](mailto:t.karanешева@ncpha.government.bg)

*The cover of Anton Genev's photography*

ISSN 1313-860X

**ЗДРАВНА ПОЛИТИКА И ПРАКТИКА**

РОЛЯ НА НАЦИОНАЛНИЯ РЕГИСТЪР  
ЗА ПАЦИЕНТИТЕ С РЕДКИ БОЛЕСТИ ПРИ  
ОСИГУРЯВАНЕ НА ДЪЛГОСРОЧНА ГРИЖА  
ЗА ПАЦИЕНТА

3

*Р. Петкова, П. Салчев, П. Димитров*

**HEALTH POLICY AND PRACTICE**

THE ROLE OF THE NATIONAL  
REGISTRY IN PROVIDING LONG-TERM  
CARE FOR PATIENTS WITH RARE  
DISEASES

*R. Petkova, P. Salchev, P. Dimitrov*

**ПРОМОЦИЯ НА ЗДРАВЕ И  
ПРЕВЕНЦИЯ НА БОЛЕСТИТЕ**

ТЕНДЕНЦИИ В ИЗПОЛЗВАНЕТО НА  
ИНТЕРНЕТ ЗА ЗДРАВНА ИНФОРМАЦИЯ  
СРЕД БЪЛГАРСКОТО НАСЕЛЕНИЕ НАД 20  
ГОДИНИ

14

*Т. Каранешева, Н. Данова*

**HEALTH PROMOTION AND DISEASE  
PREVENTION**

TRENDS IN THE INTERNET USE FOR  
HEALTH-RELATED INFORMATION AMONG  
THE BULGARIAN POPULATION AGED 20  
AND OVER

*T. Karanesheva, N. Danova*

**ЗДРАВЕ НА НАСЕЛЕНИЕТО**

БОЛЕСТ НА АЛЦХАЙМЕР.  
МЕДИЦИНСКИ СТРАТЕГИИ

34

*И. Янева, В. Балабански, Е. Григоров*

ALZHEIMER'S DISEASE: MEDICAL  
STRATEGIES

*I. Yaneva, V. Balabanski, E. Grigorov*

ИЗСЛЕДВАНЕ НА ФАКТОРИ ЗА ЗДРАВЕ  
И ДЪЛГОЛЕТИЕ НА НАСЕЛЕНИЕ В  
БЪЛГАРИЯ

52

*И. Игнатов*

RESEARCH OF THE FACTORS OF HEALTH  
AND LONGEVITY FOR THE POPULATION IN  
BULGARIA

*I. Ignatov*

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА ЦЕЗАРОВОТО  
СЕЧЕНИЕ

65

*Р. Велев, А. Начева, Н. Василев*

EPIDEMIOLOGY OF CAESAREAN  
DELIVERY

*R. Velev, A. Nacheva, N. Vassilev*

**ДИСКУСИЯ**

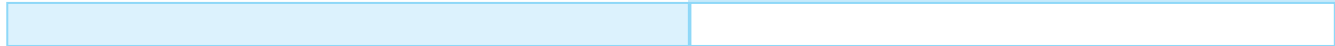
ПОЛОВИН ВЕК БЪБРЕЧНА  
ТРАНСПЛАНТАЦИЯ /БТ/ В БЪЛГАРИЯ -  
В ТРИ ОБОСОБЕНИ ПЕРИОДА НА  
РАЗВИТИЕ. НЕОБХОДИМ ЛИ Е ПРЕХОД КЪМ  
ЧЕТВЪРТИ ПЕРИОД?

*П. Симеонов*

**DISCUSSION**

RENAL TRANSPLANTATION IN BULGARIA  
- THREE DISTINCT PERIODS OF  
DEVELOPMENT OVER THE LAST HALF  
CENTURY. DO WE NEED A TRANSITION TO  
THE FOURTH PERIOD?

*P. Simeonov*



## РОЛЯ НА НАЦИОНАЛНИЯ РЕГИСТЪР ЗА ПАЦИЕНТИТЕ С РЕДКИ БОЛЕСТИ ПРИ ОСИГУРЯВАНЕ НА ДЪЛГОСРОЧНА ГРИЖА ЗА ПАЦИЕНТА

Рени Петкова, Петко Салчев, Пламен Димитров  
Национален център по обществено здраве и анализи

### РЕЗЮМЕ

Редките болести се утвърдиха като приоритетно направление в общата европейска политика по обществено здравеопазване. Малкият брой пациенти и оскъдният опит и експертиза придават на редките болести значителна добавена стойност за действия на общностно ниво в тази област. Изграждането на регистри за пациенти с редки болести е приоритет в Европейския съюз и Европейската комисия е предприела активни действия за подпомагане на тяхното развитие.

От май 2017 г. Националният регистър за пациентите с редки болести функционира на национално ниво като система за наблюдение, с цел събиране на епидемиологични данни за редките заболявания в страната, подкрепя при разработването на политики и планирането на здравните услуги.

**Ключови думи:** регистър, редки болести, пациенти, обществено здраве

### ВЪВЕДЕНИЕ

Редките болести представляват специално предизвикателство за системите на здравеопазването поради ограничените познания за естествената им история, хроничността, нуждата от дългосрочно проследяване и потенциалното високо търсене на медицинска помощ. Според дефиниция на СЗО **регистър на пациентите** е „файл с документи, съдържащи еднаква информация за отделни лица, събрани по систематичен и всеобхватен начин, за да служи на определени научни, клинични или политически цели“.

Националният комитет по здравна статистика на САЩ определя регистрите като „организирана система за събиране, съхраняване, извличане, анализ и разпространение на информация за отделните лица, които имат или определено заболяване/ състояние (например рисков фактор), което ги предразполага към настъпването на събитие, свързано със здравето, или излагането на вещества (или обстоятелства), за които се предполага, че могат да причинят неблагоприятни последици за здравето“. Регистрите за редки заболявания включват не само заболявания, които по своята същност са рядкост, но и често срещани заболявания, които са редки при определени популации, особено тези, определени от демографските данни.

## THE ROLE OF THE NATIONAL REGISTRY IN PROVIDING LONG-TERM CARE FOR PATIENTS WITH RARE DISEASES

Reni Petkova, Petko Salchev, Plamen Dimitrov  
National Center of Public Health and Analyses

### ABSTRACT

Rare diseases have become a policy priority in the common European public health. Limited number of patients and scarcity of knowledge and expertise – designate them as a distinctive domain of very high added-value for action at the community level in this area. The establishment of registers for patients with rare diseases is a priority in the European Union and the European Commission has taken active steps to support their development.

Since May 2017 the National Registry for Patients with Rare Diseases has been functioning at national level as a monitoring system to collect epidemiological data on rare diseases in the country, support for policy development and healthcare planning.

**Key words:** register, rare diseases, patients, public health

### INTRODUCTION

Rare diseases (RD) represent a special challenge for healthcare systems due to limited knowledge of their natural history, chronicity, the need for long-term follow-up, and the potential high demand for medical care. According to the WHO definition, a Patient registry is a „file of documents containing uniform information about individual persons collected in a systematic and comprehensive way to serve predetermined scientific, clinical or policy purposes.“

The US National Committee on Vital and Health Statistics defines the registries as „an organized system for the collection, storage, retrieval, analysis and dissemination of information on individual persons who have either a particular specific disease, a condition (e.g., a risk factor) that predisposes them to the occurrence of a health-related event, or prior exposure to substances (or circumstances) known or suspected to cause adverse health effects.“ Rare diseases registries include not only diseases that are inherently rare but also common diseases that are rare in certain populations, especially those determined by demographic data.

## РЕГИСТРИ ЗА ПАЦИЕНТИ

Пациентските регистри се класифицират според това за каква цел и популация се отнасят. **Регистрите, свързани със здравни услуги**, съдържат данни за пациенти, които са имали обща процедура, клиничен преглед или хоспитализация, или други общи признаци. **Продуктовите регистри** включват данни за пациенти и свързаните с тях биофармацевтични продукти или медицински изделия. **Регистрите за заболяване/състояние** съдържат данни за пациенти с еднаква диагноза или състояние.

Следва да се разграничават **демографските регистри** - отнасят се до географски определено население и имат за цел да се регистрират всички случаи в тази популация, от **регистрите на базата на клинични центрове** или други критерии, в които покритието на населението не е изяснено. Както и да се прави разлика между неизчерпателни и изчерпателни регистри, които се стремят да включат всички случаи, отговарящи на критериите за включване. Неизчерпателните регистри обаче могат да бъдат много полезни за намирането на пациенти за участие в клинични изследвания.

**Регистър на пациентите** по своята същност представлява организирана система, която използва наблюдателно проучване и методи за събиране на унифицирани данни (клинични и/или други), с цел да се направи оценка на определените резултати за населението, свързани с определено заболяване, състояние или експозиция на наблюдавани фактори, както и за една или повече предварително определен научни, клинични, или политически цели. Въпреки че регистрите могат да служат за много цели, тук фокусът е върху регистри за пациентите, създадени за следните цели:

- да се опише естествената история на заболяването;
- да се определи клиничната ефективност или икономическата ефективност на продукти и услуги в здравеопазването;
- за измерване или наблюдение на безопасността и увреждане при експозиция на даден фактори, и / или
- за измерване на качеството на здравните грижи.

## ТАКСОНОМИЯ НА ПАЦИЕНТСКИТЕ РЕГИСТРИ

В **регистър на продукти** се отчита фактът, че пациентът е изложен на определен продукт, свързан със здравето - като лекарствено средство или устройство. Експозицията може да бъде кратка (доза от фармацевтичен продукт) или разширена (имплантирано устройство или хронична употреба на лекарства).

При **регистри на заболявания или състояния** се използват определено заболяване или състояние, като критерий за включване. При тях пациентът може винаги (постоянно) да има това заболяване (например, рядко заболяване или хронично заболяване) или може да има заболяване или състояние за по-ограничен период от време.

В контекста на оценката на резултатите при пациентите, друг вид експозиция, която може да се използва за дефи-

## REGISTRIES FOR PATIENTS

Patient registers are classified according to purpose and population they are referring to. **Registries related to health services** contain data for patients who have had a common procedure, clinical check-up or hospitalization, or other general signs. **Product registries** include patient data and related biopharmaceuticals or medical devices. **Disease - or condition-based registries** contain data for patients with the same diagnosis or condition.

**Demographic registries** should be distinguished - they refer to a geographically defined population and are intended to record all cases in that population, **facility-based registers** or other criteria where the coverage of the population is not clear. And to distinguish any difference between non-exhaustive and comprehensive registries that endeavors to cover all cases that meet the inclusion criteria. Non-exhaustive registries, however, can be very useful for finding patients to participate in clinical trials.

**The Patient registry** is in its essence an organized system that uses an observational study and methods to collect unified data (clinical and/or other) in order to assess the population outcomes associated with a particular disease, condition or exposure to observed factors, as well as one or more predefined scientific, clinical or policy goals. Although registries can serve many purposes, the focus here is on patient registry designed for the following purposes:

- to describe the natural history of the disease;
- to determine the clinical effectiveness or cost-effectiveness of healthcare products and services;
- for the measurement or monitoring of safety and damage to exposure to certain factors, and / or
- to measure the quality of health cares.

## TAXONOMY OF PATIENT REGISTRIES

**The product registry** takes into account the fact that the patient is exposed to a particular health related product as a medicine or device. Exposure may be short (dose of pharmaceutical product) or extended (implanted device or chronic use of medicines).

**Disease- or condition-based registries** use a particular disease or condition as an inclusion criterion. The patient may always (permanently) have this disease (for example, a rare disease or chronic disease) or may have a disease or condition for a more limited period of time.

In the context of assessing patient outcomes, another type of exposure that can be used to define registers is the use of health services in **health service registers**.

нирането на регистри, е ползването на здравните услуги в **регистрите на здравните услуги**.

**Комбинираните регистри** включват няколко критерия на наблюдение. Продължителността на периода на наблюдение за регистрация също е полезен елемент- периодите могат да бъдат ограничени до един-единствен епизод на грижа (например, на изписване от болницата) или удължени за толкова дълго, колкото е животът на пациентите с хронични заболявания или пациенти, получаващи нова терапия. Периодът на наблюдение или последващ такъв зависи от резултатите и интересите за наблюдение.

**При изграждането на регистри за пациенти се цели постигането на:**

- **Мониторинг на разпространението и честотата на дадено заболяване:** пациентските регистри се създават, за да се наблюдава появата или разпространението на дадено здравно явление, особено във връзка с ранното предупреждение за очакваното му увеличаване. Когато се очаква заболяемостта / разпространението да бъдат стабилни в продължение на дълги периоди от време, прилагането на специални проучвания (ad-hoc) може да бъде по-рентабилно.
- **Установяване на естествената история:** ясната цел на пациентските регистри е да се документира естествената история на заболяването, неговите характеристики, управлението и резултати с/ без лечение. Например за редките заболявания с генетичен произход, целта може да бъде да се установи генотип-фенотип корелацията. Естествената история може да бъде променлива от една група от населението в друга и обикновено се променя с течението на времето, особено ако една нова терапия стане достъпна. Ето защо регистрите трябва да бъдат в крак с все по-променящата се сложност на клинични фактори при редките заболявания, особено в контекста на увеличената продължителност на живота и застаряването на населението.
- **Наблюдение на безопасността: проучвания за резултатите/пост-маркетингови проучвания:** в миналото регистрите са създавани като активна система за наблюдение за появата на неочаквани или вредни събития при пациентите, свързани с продукти или интервенции, като цяло, и по-специално за лекарства, използвани не по предназначение (както е с повечето лекарства, използвани от пациентите, живеещи с рядко заболяване). В контекста на лекарствата за редки заболявания или на нова медицинска или хирургическа намеса, те вероятно ще бъдат необходима стъпка, когато малко се знае в момента на изпълнение на интервенцията и със сигурност не е достатъчно, за да сме убедени, че всички неблагоприятни ефекти са правилно оценени. Регистрите за наблюдение на безопасността са с ограничен интерес при използването им за друго приложение, освен за наблюдение на безопасността, тъй като те следят само лекувани случаи, които могат да бъдат по-малко случаи или изкривена извадка от случаи. Обикновено те са регистри за продукт, а не за заболяване. Ако има повече от един продукт от двама различни производители за дадено заболяване, това ще

**Combined registers** include several observation criteria. The length of the observation period for registration is also a useful element; periods may be limited to a single episode of care (for example, hospital discharge) or prolonged for as long as the life of patients is with chronic illnesses or patients receiving new therapy. The observation period or subsequent one depends on the results and the interests for the observation.

**Establishing patient registers aims to achieve:**

- **Monitoring the prevalence and incidence of disease:** patient registries are created to monitor the emergence or spread of a health phenomenon, particularly in connection with early warning of its expected increase. When morbidity/prevalence is expected to be stable over long periods of time, implementation of special studies (ad-hoc) may be more cost-effective.
- **Establishment of natural history:** The clear objective of patient registries is to document the natural history of the disease, its characteristics, management and results with/without treatment. For example, for rare diseases of genetic origin, the goal may be to establish genotype-phenotype correlation. Natural history can be variable from one population group to another and usually changes over time, especially if a new therapy becomes available. Registries should therefore keep pace with the ever-changing complexity of clinical factors in rare diseases, especially in the context of increased life expectancy and aging populations.
- **Safety monitoring: research results/ post-marketing studies:** In the past, registries have been created as an active surveillance system for the occurrence of unexpected or harmful events in patients associated with products or interventions in general, and in particular for medicines not used as intended (as with most medicines used by patients living with a rare disease). In the context of rare diseases or new medical or surgical interventions, they are likely to be a necessary step when little is known at the time of the intervention and certainly is not enough to convince us that all the adverse effects effects are properly assessed. Safety monitoring registers are of limited interest in use for a non-safety monitoring application, as they only monitor treated cases, which may be fewer cases or a distorted sample of cases. Typically, they are product registers, not disease-based ones. If there is more than one product from two different manufacturers for a given disease, this will result in the creation of two separate product registers for a limited value that will not allow the results to be compared with each product.

доведе до създаването на два отделни регистъра за продукта с ограничена стойност, които няма да позволяват сравняване на резултатите с всеки от продуктите.

- **Оценка на клиничната ефективност:** регистрите също могат да бъдат създавани, за да предоставят данни за оценяване на клиничната ефективност или на разходната ефективност на нови интервенции в реална обстановка. Това е необходимо, тъй като клиничните проучвания, проведени за оценяване на клиничната ефикасност на нови методи за лечение се базират на проучвания на избрани пациенти след „идеален протокол“ и се различават от клиничната практика след това, когато лечението се осъществява в реалната система на здравеопазването. Това е причината все повече и повече регулаторни органи и здравните застрахователи да искат прилагането на регистри, когато лекарство сирак получава разрешение за употреба. Този тип регистър е много по-интересен, тъй като включва всички пациенти. Въпреки това, за да се постигне тази цел, регистри трябва да бъдат създавани специално за оценка икономическата ефективност, дори ако е трудно да се оцени рентабилността при редките заболявания.
- **Измерване на качеството на здравните грижи / планиране на услуги:** регистри могат да бъдат създавани, за да се измери качеството на грижите. Тук обикновено се сравняват спрямо стандартите, които са установени и които се считат за „златни стандарти“. Определението за качество на грижите е „степената, в която здравните услуги за физически лица и групи от населението увеличават вероятността от желаните резултати за здравето и са в съответствие с настоящите професионални знания“. Този тип регистри са полезни, за да се определят различията между резултатите в здравеопазването и да предоставят доказателства за тяхното подобряване. Също така са полезни за планиране на здравеопазването и „златните стандарти“ съществуват само за много ограничен брой редки заболявания. По отношение на качеството на здравните грижи самостоятелно отчитане от страна на пациентите в пациентските регистри може да допълни докладите от лекарите по въпроси за качеството на живот и социални въпроси.

## ДЪЛГОСРОЧНА ГРИЖА

Дългосрочната грижа е голямо разнообразие или съвкупност от услуги, които са насочени както към медицинските, така и към немедицински нужди на хората с хронични заболявания или увреждания, рисковите групи и хората в неравностойно положение и възрастните хора, които не могат да се грижат сами за себе си за дълги периоди от време. Дългосрочните грижи съчетават широк набор от медицински и социални услуги за хора, нуждаещи се от помощ при основни ежедневни дейности, поради хронични физически или психически увреждания. Тези грижи често се извършват поне отчасти от непрофесионалисти, като например роднини или приятели. Дългосрочните грижи са на границата между медицинските и социалните грижи и обикновено се предоставят на хора с физически или

- **Clinical efficacy assessment:** Registers can also be created to provide data to assess the clinical effectiveness or cost-effectiveness of new interventions in a real environment. This is necessary because clinical trials conducted to assess the clinical efficacy of new treatment methods are based on studies of selected patients following an „ideal protocol“ and then clinical tests differ from clinical practice, when treatment takes place in the real healthcare system. This is the reason more and more regulatory bodies and health insurers to request the application of registers when an orphan drug is given marketing authorization. This type of registry is much more interesting as it includes all patients. However, in order to achieve this goal, registers should be created specifically to assess economic efficiency even if it is difficult to assess the profitability of rare diseases.
- **Measuring quality of health care/service planning:** Registers can be created to measure the quality of care. Here, they are usually compared to the standards that are established and are considered as „gold standards“. The WHO definition of quality of care is „the extent to which health care services provided to individuals and patient populations improve desired health outcomes and are in line with current professional knowledge.“ This type of registers are useful to identify the differences between health outcomes and to provide evidence of their improvement. They are also useful for health planning and „golden standards“ only exist for a very limited number of rare diseases. Regarding the quality of care, patients' self-reporting in patient registries may supplement doctors' reports on quality of life and social issues.

## LONG-TERM CARE

Long-term care is a wide variety or set of services that target both the medical and non-medical needs of people with chronic illnesses or disabilities, risk groups and disadvantaged people and the elderly who cannot take care of themselves for long periods of time. Long-term care combines a wide range of medical and social services for people in need of basic day-to-day activities due to chronic physical or mental disabilities. These cares are often carried out at least in part by nonprofessionals, such as relatives or friends. Long-term care is on the border between medical and social care and is usually provided to people with physical or mental illnesses, the elderly and certain groups of people who need help in performing their day-to-day activities. Long-term care includes providing a level of social and medical care that requires specialist's expertise in dealing with multiple chronic illnesses or social exclusion associated with large populations. Long-term care can be provided



психически заболявания, на възрастни хора и на определени групи хора, които имат нужда от помощ при изпълнение на ежедневните си дейности. Дългосрочните грижи включват осигуряване на ниво на социално и медицинско обслужване, което изисква експертната на специалисти в областта за справяне с множество хронични заболявания или социална изолация, свързани с големи популации. Дългосрочни грижи могат да бъдат предоставяни в дома, в общността, в социални домове или в домове за възрастни и са необходими на хора от всяка възраст, въпреки че е по-честа нуждата им при възрастните хора.

**Осъществяването на координирани грижи** е нов подход за обединяване и координация на грижи за лица, които се обслужват от социалната и здравната система и отговарят на определени изисквания за допустимост. Този подход е предназначен да бъде организиран в единна програма за координиране на предоставянето на първични, превантивни, поведенчески и дългосрочни услуги и подкрепа на всички нуждаещи се. По този начин индивидът получава високо качество. В центъра е личността и грижите, които са фокусирани върху неговите нужди и предпочитания.

**Интегрираната грижа** е световна тенденция в реформите в социалната сфера и здравеопазването и въвеждането на нови организационни мерки, насочени към по-координирани и интегрирани форми на предоставяне на грижи. Интегрираната грижа може да се разглежда като отговор на фрагментираното предоставяне на здравни и социални услуги, което е признато като проблем в много държави. Интегрираната грижа е концепция, обединяваща входове, доставка, управление и организация на услуги, свързани с диагностиката, лечение, грижи, рехабилитация и промоция на здравето, продължителното наблюдение и осигуряване на качество на живот чрез подходяща социална подкрепа на нуждаещите се индивиди. Интеграцията е средство за подобряване на услугите по отношение на достъпа, качеството, потребителското удовлетворение и ефективност. Интеграцията означава включването на множество и разделни дейности на различни системи в една основна услуга – грижа.

С оглед на актуалното състояние, в което се намира системата за услуги в България, както и сериозните предизвикателства пред нейното развитие - застаряването на българското население и нарастващата потребност от дългосрочна грижа, специален акцент е поставен върху:

- Развитие на дългосрочната грижа чрез **иновативни междусекторни услуги, с фокус върху интеграцията на социални и здравни услуги**, които да бъдат предоставяни в съответствие с реалните потребности на нуждаещите се;
- Изграждане на **адекватна мрежа от услуги в общността и в домашна среда** - разкриване на нови социални услуги в общността и в домашната среда, включително и предоставяне на почасови услуги, в подкрепа на социалното включване;
- Подобряване на достъпа до **превантивни социални и здравни услуги** за възрастни с ранна степен на интервенция;

at home, in the community, in social homes, or in adult homes, and is needed by people of all ages, although it is more common in the elderly.

**The implementation of coordinated care** is a new approach to bringing together and coordinating care for people who are served by the social and healthcare system and meet certain eligibility requirements. This approach is intended to be organized into a single program to coordinate the delivery of primary, preventative, behavioral and long-term services and support to all those in need. In this way the individual person gets high quality, person-centred care can focus on individuals needs and preferences.

**Integrated care** is a global trend in social and health care reforms and the introduction of new organizational measures aimed at more coordinated and integrated forms of care provision. Integrated care can be seen as a response to the fragmented provision of health and social services, which is recognized as a problem in many countries. Integrated care is a concept integrating inputs, delivery, management and organization of services related to diagnostics, treatment, care, rehabilitation and health promotion, long-term monitoring and quality of life through appropriate social support to individuals in need. The integration is a means of improving services in terms of access, quality, consumer satisfaction and efficiency. The integration means the inclusion of multiple and separate activities of different systems into a set of basic services – the convenient care.

In view of the current state of the services system in Bulgaria and the serious challenges to its development - the aging of the Bulgarian population and the growing need for long-term care, a special emphasis is placed on:

- Development of long-term care through **innovative cross-sectoral services focusing on the integration of social and health services** to be delivered in line with the real demands of the needy;
- Establishment of an **adequate network of home and community-based services** to assist people in recovery in their home environment - discovering new social services in the community and in the home environment, including the provision of hourly services in support of social inclusion;
- Improving access to **preventive social and health services** for for adults with early stage of the intervention;
- Providing **comprehensive support to families caring** for dependents;
- Review and discussion of **mechanisms for sustainable funding and institutional arrangements** for long-term care;
- Analysis of practices in other EU Member States on the financing of the long-term care system, including

- Осигуряване на **комплексна подкрепа на семействата**, полагащи грижи за зависими членове;
- Преглед и обсъждане на **механизми за устойчиво финансиране и институционално уреждане** на дългосрочните грижи;
- Анализ на практиките в други държави-членки на ЕС относно финансирането на системата за дългосрочна грижа, включително и чрез инструментите на осигурителната система;
- Засилване ролята на социалните партньори и бизнеса в процеса на развитие на дългосрочната грижа и на **публично-частното партньорство**;
- Насърчаване на **доброволчеството** и осъществяване на **по-тясно взаимодействие с неправителствения сектор**;
- Използване на **информационните и комуникационните технологии**.

## ПЛАНИРАНЕ НА РЕГИСТРИТЕ

Има няколко ключови стъпки в **планирането на пациентските регистри**, като: определянето на тяхната цел, анализирането на това дали те са подходящо средство за адресиране на изследователския въпрос, идентифициране на заинтересованите страни, определяне обхвата на населението и целта, оценка за осъществимост, безопасност, оценка на финансирането. Екипът, който ще създаде и поддържа регистъра, както и консултантите, трябва да бъдат избрани въз основа на техните експертни познания и опит.

Планът за управление на системен регистър, както и контролът трябва ясно да определят посоката на развитието и бизнес-процесите в него, научното му съдържание, етични въпроси и проблеми, безопасност на информацията, достъпа до данни, публикациите и промените при управлението му. Също така е полезно да се планира за целия жизнен цикъл на регистъра, включително как и кога регистърът ще приключи и всички планове за преход във времето време. Регистърът няма безкраен живот, неговата актуалност е свързана с решаването на определените цели и задачи. Регистърът може да спре да функционира, защото е изпълнил своето първоначално предназначение или липса на възможност да се поддържа достатъчното му финансиране, съответен персонал, или по други причини.

## ДИЗАЙН НА РЕГИСТЪР

Пациентските регистри трябва да бъдат проектирани по отношение на основна им цел, с разбирането, че могат да се изискват различни нива на точност, поради това че се създават с цел задоволяване на ясно определен и аналитично фокусиран въпрос или да се подкрепя вземането на решения, за разлика от тези регистри, които са предназначени предимно за описателни цели.

Основните точки, които се вземат предвид при разработването на регистър, включват:

- формулирането на изследователския въпрос или целта;
- избор на дизайн на проучването или събирането на данни;

through the tools of the social insurance system;

- Strengthening the role of the social partners and businesses in the development of long-term care and **public-private partnerships**;
- Promoting **volunteering** and engaging **more closely with the non-governmental sector**;
- Use of **information and communication technologies**.

## PLANNING OF REGISTRIES

There are several key steps in **patient registries planning**, such as: defining their purpose, analyzing whether they are an appropriate means of addressing the research issue, identifying stakeholders, defining population coverage and goal, feasibility assessment, safety, assessment of financing. The team that will create and maintain the registry as well as the consultants should be selected on the basis of their expertise and experience.

The management plan for a system registry as well as the control must clearly identify the direction of development and business processes, its scientific content, ethical issues and problems, security of information, access to data, publications and changes in its management. It is also useful to plan the entire life cycle of the registry, including how and when the log will end and all the plans for transition over time. The registry has no endless life, its relevance is related to solving the defined goals and tasks. The registry may stop functioning because it has fulfilled its original purpose or lacked the ability to maintain sufficient funding, relevant personnel, or for other reasons.

## DESIGN OF REGISTRY

Patient registries must be designed with respect to their primary purpose, with the understanding that different levels of accuracy may be required because they are created to meet a clearly defined and analytically focused issue or to support decision-making as opposed to those registries which are intended primarily for descriptive purposes.

The main points to be considered when developing a registry include:

- formulating the research question or goal;
- choosing study design or data collection;
- translating the issue of clinical interest into measurable exposures and results;
- selecting patients for study (research), including decision-making whether whether any comparison

- превеждане на въпроса за клиничния интерес в измерими експозиции и резултати;
- избор на пациентите за проучване (изследване), включително вземане на решение дали е необходима група за сравнение;
- определяне откъде могат да бъдат намерени необходимите данни;
- обхват или вземане на решение колко пациенти трябва да бъдат изследвани и за какъв период.

След като тези ключови въпроси по дизайна са определени, е необходимо да бъде извършен анализ и оценка на потенциални източници на пристрастие (систематична грешка), както и степента на практичност и постижимост на поставената цел. Стойността на информацията на регистъра се увеличава от неговата способност да се осигури оценка на потенциала за систематична грешка и да се определи количествено как това отклонение може да повлияе на резултатите от проучването и на данните.

Конкретните изследователски въпроси, които представляват интерес, са от значение за проектирането на регистъра, включително изборът на експозиции, както и резултатите, които ще бъдат изследвани и определянето на целевото население (населението, върху което получените резултати са предназначени да бъдат прилагани). Включената в регистъра популация трябва да бъде проектирана така, че колкото е възможно повече да се сближат характеристиките на целевата популация. Броят на изследваните субекти, включени в регистъра, както и продължителността на наблюдение (проследяване), трябва да се планират в съответствие с общите цели на регистъра. Желаният размер на проучването (по отношение на субектите или човеко-години на наблюдение) се определя чрез определяне на размера на очакваните клинично значими ефекти или желаната точност на прогнозите. Броят на проучваните фактори също трябва да е точно определен, както и съответните разходи за набирането на данни и дали, или не системният регистър има за цел да подкрепя регулиране на дадени взаимоотношения или взимането на управленски решения. В зависимост от целите на регистъра, трябва да се осигури разбиране дали наблюдаваните ефекти са наистина реални.

Предварителното проучване често ограничава влизането на лица с определени характеристики (например, възраст), за да се гарантира, че в регистъра ще има подгрупи с достатъчен брой пациенти за анализ. Регистърът може да използва някаква форма на избор на вземане на проби на случаен принцип, за системно вземане на проби или случаен подход към постигането на тази цел.

## РОЛЯТА НА РЕГИСТЪРА ЗА ПАЦИЕНТИТЕ С РЕДКИ БОЛЕСТИ ПРИ ОСИГУРЯВАНЕ НА ДЪЛГОСРОЧНА ГРИЖА

Редките болести са животозастрашаващи или хронични инвалидизиращи заболявания със слабо разпространение и висока степен на сложност. Според общоприетата европейска дефиниция за рядко заболяване се счита такова с разпространение не повече от 5 на 10 000 души в ЕС. По-

group is needed;

- determining where the necessary data can be found;
- the scope or the decision as to how many patients should be examined and for how long.

Once these key design issues have been identified, it is necessary to analyze and assess potential sources of bias (systematic error) as well as the degree of practicability and the purpose feasibility. The value of the registry information is increased by its ability to provide an assessment of the potential for a systematic error and to quantify how this bias can affect the results of the survey and the data.

The specific research issues of interest are relevant to the design of the register, including the choice of exposures as well as the results to be explored and the target population (the population on which the results are intended to be applied). The population included in the registry should be designed so that the characteristics of the target population can be approximated as much as possible. The number of subjects surveyed in the registry as well as the duration of the monitoring (follow up) should be planned in accordance with the general objectives of the registry. The desired format of the study (in terms of subjects or human-years of observation) is identified by determining the magnitude of the expected clinically relevant effects or the desired accuracy of the prognosis. The number of factors studied should also be precisely defined, as well as the related costs of data collection, and whether or not the registry is intended to support the regulation of certain relationships or the managerial decisions making. Depending on the purpose of the registry, an understanding should be made as to whether the observed effects are really real.

A preliminary study often limits the entry of individuals with certain characteristics (eg, age) to ensure that there are subgroups with a sufficient number of patients to be analyzed in the registry. The Registry may use some form of random sampling, systematic sampling, or a random approach to achieving that goal.

## THE ROLE OF THE REGISTRY FOR PATIENTS WITH RARE DISEASES IN PROVIDING LONG-TERM CARE

Rare diseases are life-threatening or chronic debilitating diseases with low prevalence and high degree of complexity. According to the commonly agreed European definition of a rare disease, it is considered to have a prevalence of no more than 5 per 10 000 people in the EU. The term „rarity“ is rather relative. Although every rare disease occurs in a very small part of the population of a country, if summed up as a whole, because of the large number of nosological units (over 6000), rare diseases become a serious public health problem in every health system.

нятието “рядкост” е твърде относително. Въпреки че всяко рядко заболяване се среща при много малка част от населението на една страна, ако бъдат сумирани като цяло, поради големия брой нозологични единици (над 6000), редките заболявания се превръщат в сериозен проблем за общественото здравеопазване на всяка здравна система.

Редките заболявания в РБългария са определени със заповед на Министъра на Здравеопазването в Списък на редките заболявания, който се редактира и допълва периодично.

За осигуряване на всички елементи да дългосрочна грижа за пациентите, е необходимо създаване и поддържане на специфичен регистър на пациентите с редки болести. Това позволява както пълна информираност за здравното състояние на пациента, така и осигуряване на възможности за планиране на дейности на индивидуално ниво (индивидуален план за грижа) и на национално – осигуряване на необходимите ресурси за групата пациенти.

Националният регистър за пациентите с редки болести е изграден в рамките на проект „Подобряване на контрола и информационните системи за превенция на риска в здравеопазването“ по програма BG07 “Инициативи за обществено здраве”, чрез финансовата подкрепа на Норвежкия финансов механизъм 2009-2014 и Финансовия механизъм на Европейското икономическо пространство 2009-2014). От месец май 2017 г. регистърът работи на национално ниво. Основните участници във функционирането на регистъра са:

- Експертните центрове по редки заболявания, които осъществяват дейности по лечение на пациенти с редки заболявания;
- Националният център по обществено здраве и анализа (НЦОЗА) като методичен ръководител, поддръжка на регистъра и изготвяне на справки и експертни анализи по данните в него;
- Министерство на здравеопазването – орган по вземането на управленски решения и политики в областта на редките болести.

Основно наблюдението, попълването и поддържането на регистъра се осъществява от Експертните центрове по редки заболявания и лечебните заведения към тях, които са в Регистъра на експертните центрове за редки заболявания в България, НЦОЗА, както и определени нива на достъп от страна на медицинските специалисти по редки заболявания, които консултиран пациентите.

## НОРМАТИВНА УРЕДБА НА РЕГИСТЪРА ЗА ПАЦИЕНТИТЕ С РЕДКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

За целите на поддържането на създадения от НЦОЗА по Програма BG07 „Инициативи за обществено здраве“ Регистър за пациентите с редки болести, в рамките на програма BG07 „Инициативи за обществено здраве“, има действаща нормативна база - Наредба № 16 от 30.07.2014 г. за условията и реда за регистриране на редките заболявания и за експертните центрове и референтните мрежи за редки заболявания. В изпълнение на Наредба № 16

Rare diseases in the Republic of Bulgaria are defined by an order of the Minister of Health in the List of Rare Diseases, which is updated and supplemented periodically.

Ensuring all elements of long-term care for patients, it is necessary to create and maintain a specific registry of patients with rare diseases. This allows both a complete awareness of the patient's health status and the ability to plan activities at the individual level (individual care plan) and at the national level - to provide the necessary resources for the patient group.

The National Registry for Patients with Rare Diseases was established under the project „Improving control and information systems in risk prevention and healthcare“ under the BG07 Programme „Public Health Initiatives“, with the financial contribution of the Norwegian Financial Mechanism 2009-2014 and the European Economic Area Financial Mechanism the 2009-2014). The registry has been working on a national level since May 2017. The main stakeholders in the performance of the register are:

- Rare Disease Expert Centers carrying out treatment for patients with rare diseases;
- The National Center of Public Health and Analysis (NCPHA) as methodological manager, maintenance of the registry and preparation of reports and expert analyses on the data in it;
- Ministry of Health - an organization for decision-making and policy development in the field of rare diseases.

The main observation, completion and maintenance of the registry is carried out by the Expert Centers for Rare Diseases and the Medical Establishments, which are in the Registry of Expert Centers for Rare Diseases in Bulgaria, NCPHA, as well as certain levels of access by the medical specialists on rare diseases, who have consulted patients.

## LEGISLATION OF THE REGISTRY FOR PATIENTS WITH RARE DISEASES

For the purposes of maintaining the National Public Health Initiative established under the BG07 Programme „Public Health Initiatives“, the Registry for Rare Diseases Patients under the BG07 Programme „Public Health Initiatives“ has an effective regulatory framework - Ordinance No. 16 of 30.07.2014 on the conditions and order for the registration of rare diseases and for the expert centers and reference networks for rare diseases. Pursuant to Ordinance No. 16, the National Center of Public Health and Analyses (NCPHA) is designated to establish and maintain a National Registry for Patients with Rare Diseases in Bulgaria (Art. 41 (1)). The order and methods of filling in and the use of the register are determined by the same regulation.

Националният център по общественото здраве и анализи (НЦОЗА) е определен да създаде и поддържа Национален регистър на пациентите с редки болести в РБългария (чл.41 ал.1). Редът и начините за попълване и ползване на регистъра са определени със същия нормативен акт.

#### Алгоритъм за поддържане на регистър за пациентите с редки заболявания

1. Националният център по общественото здраве и анализи създава и поддържа на национално ниво Национален регистър на пациентите с редки болести. Националният регистър на пациентите с редки болест (НРПРБ) се поддържа като електронна база данни и има служебен характер.
2. Националният регистър на пациентите с редки болести осъществява дейности по системно събиране, съхранение, анализ, интерпретация и публикуване на обобщени данни за пациентите с редки заболявания.
3. Всички експертни центрове по редки заболявания в страната са задължени (Наредба № 16 от 30.07.2014 г. за условията и реда за регистриране на редките заболявания и за експертните центрове и референтните мрежи за редки заболявания) да предоставят данни за пациентите с редки болест, които периодично се обобщават от Националния регистър при условия, ред и срокове, определени от НЦОЗА.
4. В Националния регистър за пациентите с редки болести задължително се обособяват лични данни и медицински данни за заболяването и свързаните с него усложнения, терапията и др.
5. Данните се изпращат към НЦОЗА посредством директното им въвеждане в националния регистър с Квалифициран електронен подпис (КЕП) от оторизирани лица от експертните центрове, които осъществяват дейности по отношение на пациенти с редки болести. НЦОЗА оказва методична помощ относно начина на предоставяне на информацията в регистъра.

\* За изпращаната и вписваната в Националния регистър на пациентите с редки болести информация се прилага Законът за защита на личните данни.

#### КНИГОПИС / REFERENCES

1. Европейска конвенция за защита на правата на човека и основните свободи, ДВ брой 80 от 2 октомври 1992, изменен: ДВ брой 137 от 20 ноември 1998, <http://www.ombudsman.bg/regulations/human-rights-convention>; European Convention for the Protection of Human Rights and Fundamental Freedoms, Promulgated, State Gazette No.80 of 2 October, 1992; Amended, State Gazette No.137 of 20 November, 1998, <http://www.ombudsman.bg/regulations/human-rights-convention>;
2. Закон за защита на личните данни, ДВ, бр. 1 от 4 януари 2002 г., изменен: ДВ, бр. 15 от 15 февруари 2013 г., <https://www.cdpd.bg/?p=element&aid=373>; Law for Protection of Personal Data, Promulgated, State Gazette No.1 of 4 January, 2002; Amended, State Gazette No.15 of 15 February, 2013, <https://www.cdpd.bg/?p=element&aid=373>

Algorithm for maintaining a registry for patients with rare diseases

1. The National Center of Public Health and Analyses shall establish and maintain at the national level a National Registry for Patients with Rare Diseases. The National Registry of Rare Disease Patients (NRRDP) is maintained as an electronic database and has an official character.
2. The National Registry for Patients with Rare Diseases shall systematically carry out activities for collecting, storing, analyzing, interpreting and publishing of aggregated data for patients with rare diseases.
3. All Expert Centers for Rare Diseases in the country are obligated (Ordinance No 16 of 30.07.2014 on conditions and order for registration of Rare Disease and Expert Centers and Rare Disease Reference Networks) to provide data for patients with rare disease, which are periodically summarized by the National Registry under terms, procedures and deadlines set by the NCPHA.
4. Personal data and medical data on the disease and associated complications, therapies, etc. are necessarily differentiated in the national registry for patients with rare diseases.
5. The data shall be sent to NCPHA through their direct entry into the national Registry with Qualified Electronic Signature (QES) by authorized persons from the expert centers that carry out activities in relation to patients with rare diseases. The NCPHA provides methodological assistance on how to provide information in the registry.

\* The Law on Personal Data Protection is being applied for the information sent and entered in the National Registry for Patients with Rare Diseases.

5. Наредба № 1 от 30 януари 2013 г. за минималното ниво на технически и организационни мерки и допустимия вид защита на личните данни, 2013, <https://www.cdpd.bg/?p=element&aid=632>; Ordinance No.1, dated 30 January, 2013, on the minimum level of technical and organizational measures and the admissible type of personal data protection, 2013, <https://www.cdpd.bg/?p=element&aid=632>;
6. Adami H. O., A paradise for epidemiologists?, *The Lancet*, 1996, 347:588-589
7. Alpert J. S., Are data from clinical registries of any value? , *Eur Heart J*, 2000, 21(17):1399–1401.
8. Andersen L. V., L. S. Mortensen, J. S. Lindholt, O. Faergeman, E. W. Henneberg, L. Frost, Completeness and positive predictive value of registration of upper limb embolectomy in the Danish National Vascular Registry, *Clinical Epidemiology*, 2009, 1:27-32
9. Armstrong B. K., The role of the registry in cancer control., *Cancer Causes Control*, 1992, 3:569–579;
10. Aymé S., J. Schmidtke, Networking for rare diseases: a necessity for Europe, *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*, 2007, 50:1477-1483
11. Beskow L. M., J. R. Botkin, M. Daly, Ethical issues in identifying and recruiting participants for familial genetic research., *Am J Med Genet*, 2004, 130A:424-431
12. Black N., High-quality clinical databases: breaking down barriers, *Lancet*, 1999, 353(9160):1205-1206;
13. Brennan T. A., Proposed revisions to the Declaration of Helsinki—will they weaken the ethical principles underlying human research? , *N Engl J Med*, 1999, 341:527-531
14. Brooke E. M., World Health Organization, The current and future use of registers in health information systems, (1974)
15. Denis A., S. Simoens, C. Fostier, Policies for Orphan Diseases and Orphan Drugs. Brussels: KCE, 2009 Contract No.: (D/2009/10.273/32)
16. Dreyer N. A., S. Garner, Registries for robust evidence, *JAMA*, 2009, 302(7):790-791
17. Drolet B. C., K. B. Johnson, Categorizing the world of registries, *Journal of Biomedical Informatics*, 2008, 41:1009-1020
18. EC, Rare diseases – what are they?, [cited 2015 02/26], [http://ec.europa.eu/health/rare\\_diseases/policy/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy/index_en.htm)
19. Feero W. G., M. B. Bigley, R. Kistin, M. Brinner, New Standards and Enhanced Utility for Family Health History Information in the Electronic Health Record: An Update from the American Health Information Community's Family Health History Multi-Stakeholder Workgroup, *Journal of the American Medical Informatics Association*, 2008, 15(6):723-728
20. Gliklich R. E., N. A. Dreyer, Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. 2nd ed. (Prepared by Outcome DEClDE Center [Outcome Sciences, Inc. d/b/a Outcome] under Contract No. HHS290200500351 TO3). Rockville, MD, 2010, Report No.: 10-EHC049
21. Godard B., J. Schmidtke, J. Cassiman, S. Ayme, Data storage and DNA banking for biomedical research: informed consent, confidentiality, quality issues, ownership, return of benefits. A professional perspective., *Eur J Hum Genet*, 2003, 11(2):88-122
22. Goldberg J., M. Gelfand, P. S. Levy, Registry evaluation methods: a review and case study., *Epidemiol Rev Epidemiol Santé Publique*, 1980, 2:31-41
23. Greene F. L., S. Gilkerson, P. Tedder, The role of the hospital registry in achieving outcome benchmarks in cancer care, *J Surg Oncol*, 2009, 99(8):497-499
24. Guyer S., Clinical data repositories: an overview, *Nurs Case Manag*, 2000, 5(1):2–9
25. Hampton T., Rare Disease Research Gets Boost., *JAMA*, 2006, 295(2836-2838)
26. Heger M., A registry of registries? The US backs the idea for patients, *NATURE MEDICINE*, 2011, 17(1):4
27. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline E3: structure and content of clinical study reports, [cited 2015], <http://www.ich.org>
28. Jager K., P. v. Dijk, F. Dekker, R. Cornet, R. Krediet, J. D. Briggs, The european registry: Where do we stand?, *Peritoneal Dialysis International*, 2000, 20(2):118-120
29. Kennedy L., A. M. Craig, Global registries for measuring pharmaco-economic and quality-of-life outcomes: focus on design and data collection, analysis and interpretation., *Pharmacoeconomics*, 2004, 22(9):551-568
30. Knerr V., B. Grimbacher, Primary immunodeficiency registries, *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 2007, 7:475-480
31. Koch C., International practice patterns by age and severity of lung disease in cystic fibrosis: data from the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis (ERCF). *Pediatr Pulmonol*, 1997, 24(2):147-154
32. Kole A., C. Rodwell, S. Aymé, Patient Registries in the field of rare diseases: Rare Diseases Task Force, 2009
33. Laverty A., A. Jaffe, S. Cunningham, Establishment of a Web-Based Registry for Rare (Orphan) Pediatric Lung Diseases in the United Kingdom: The BPOLD Registry, *Pediatric Pulmonology*, 2008, 43:451-456
34. Moore M., H. Shin, M. Curado, T. Sobue, Establishment of an Asian Cancer Registry Network - Problems and Perspectives, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2008, 9:815-832
35. Muir C. S., E. Demaret, P. Boyle, The cancer registry in cancer control: an overview., IARC Scientific Publications, 1985, 66:13–26
36. Nabarette H., H. Lermecchin, S. Aymé, Use of a directory of specialized services and guidance in the healthcare system: the example of the Orphanet database for rare diseases, *Rev Epidemiol Santé Publique*, 2006, 54(1):41-53
37. Orphanet, Rare Disease Registries in Europe, Rare Diseases collection, Orphanet Report Series, 2014: Available from: <http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Registries.pdf>
38. Parkin D. M., The evolution of the population-based cancer registry, *Nature Reviews*, 2006, 6:603-613
39. Pastores G. M., P. Arn, M. Joe, T. R. Clarke, N. GuVon, P. Kaplan, et al., The MPS I registry: Design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with Mucopolysaccharidosis Type I, *Molecular Genetics and Metabolism*, 2007, 91:37-47
40. Reitter S., W. Streif, T. Schabetsberger, F. Wozak, H. Hartl, C. Male, et al., Austrian Hemophilia Registry: design, development and set of variables, *Wiener klinische Wochenschrift*, 2009, (1211):196-201
41. Richesson R. L., H. S. Lee, D. Cuthbertson, J. Lloyd, K. Young, J. P. Krischer, An Automated Communication System in a Contact Registry for Persons with Rare Diseases: Scalable Tools for Identifying and Recruiting Clinical Research Participants, *Contemp Clin Trials*, 2009, 30(1):55-62

42. Rubinstein Y. R., S. C. Groft, K. Brown, R. A. Christensen, E. Collier, A. Farber, et al., Creating a global rare disease patient registry linked to a rare diseases biorepository database: Rare Disease-HUB (RD-HUB), 2010
43. Singer R. B., Cystic fibrosis mortality: registry data of cystic fibrosis, *Insur Med*, 1997, 29(4):233-239;
44. Stromqvist B., P. Fritzell, O. Hagg, B. Jonsson, The Swedish Spine Register: development, design and utility, *Eur Spine J*, 2009, 18(Suppl 3):294-304
45. Thompson J. R., The role of registers in epidemiology: discussion paper, *Journal of the Royal Society of Medicine*, 1989, 82:151-152
46. Touitou I., V. Hentgen, I. Kone-Paut, Web resources for rare auto-inflammatory diseases: towards a common patient registry, *Rheumatology*, 2009, 48:665-669
47. Tsakiris D., H. K. L. Simpson, E. H. P. Jones, J. D. Briggs, C.-G. Elinder, S. Mendel, et al., Rare diseases in renal replacement therapy in the ERA-EDTA Registry, *Nephrol Dial Transplant*, 1996, 11:4-20;
48. UNO, The Universal Declaration of Human Rights, 1966 [cited 2014], <http://www.un.org/en/documents/udhr/>
49. Viviani L., The Italian registry for cystic fibrosis: what has changed in the last decade, *Epidemiol Prev*, 2003, 27(2):91-96
50. Weddell J. M., Registers and registries: a review, *Int J Epidemiologic Perspectives & Innovations*, 1973, 2:221-228
51. World Medical Association Declaration of Helsinki, Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects, (1997)

**Адрес за кореспонденция:**

Гл.ас. Рени Петкова, дм  
Началник отдел „Информационно обслужване и връзки с обществеността“  
Национален център по общественото здраве и анализи  
15 бул. „Акад. Иван Ев. Гешов“,  
1431 София, България  
тел: 02 8056 369

**Address for correspondence:**

Assistant Professor Reni Petkova, PhD  
Head of Department “Information services and Public Relations”  
National Center of Public Health and Analyses  
15 Acad. Ivan Ev. Geshov Blvd.,  
1431 Sofia, Bulgaria  
Tel: +359 2 8056 369

## ТЕНДЕНЦИИ В ИЗПОЛЗВАНЕТО НА ИНТЕРНЕТ ЗА ЗДРАВНА ИНФОРМАЦИЯ СРЕД БЪЛГАРСКОТО НАСЕЛЕНИЕ НАД 20 ГОДИНИ

Татяна Каранешева, Наташка Данова

Национален център по общественото здраве и анализи

### РЕЗЮМЕ

В световен мащаб се наблюдава непрекъснат ръст на потребителите, които търсят здравна информация в интернет. Доброто познаване на аудиторията на интернет е важен фактор за ефективното използване на този канал за здравна комуникация.

**Цел:** Да се изследват тенденциите при използването на интернет като канал за здравна информация сред различни възрастови групи от населението над 20 г., с оглед повишаване на ефективността на здравно-комуникационните интервенции за промоция на здраве и превенция на болестите.

**Материал и методи:** Проведени са две проучвания сред лица над 20 г., сегментирани по възраст и пол, относно тенденциите в използването на интернет за търсене на здравна информация. Първо проучване - 2014 г., сред 2979 лица и второ проучване - 2016-2017 г., сред 804 лица. Използвана е пряка индивидуална анкета. Данните от анкетните карти са въведени и обработени със статистическия пакет SPSS 20.0.0.

**Резултати:** Сравнителният анализ на използването на интернет през изследваните периоди показва съществено увеличение на употребата му за здравна информация (2014 г. - 24,1%; 2016-2017 г. - 48,4%), при всички възрастови групи ( $p < 0,001$ ). С увеличаване на възрастта намалява интересът към интернет като източник на здравна информация, като най-висока е употребата при респондентите от 20 до 49 години. За разлика от 2014 г., проучването през 2016-2017 г. показва обратна тенденция в използването на интернет за здравна информация по пол, по-често жените (54,1%), отколкото мъжете (39,6%) използват интернет за търсене на информация за здравето, със статистически значима разлика ( $p < 0,05$ ). Най-съществена разлика по пол се наблюдава при възрастовите групи 20-29 години (мъже - 75,4%, жени - 84,6%) и 30-39 години (мъже - 40,5%, жени - 62,7%).

**Заключение:** Значително нараства употребата на интернет за търсене на здравна информация сред всички възрастови групи над 20 години. Това налага да се разработят нови подходи за използването на интернет за целите на общественото здраве.

**Ключови думи:** здравна информация, интернет, население над 20 години

## TRENDS IN THE INTERNET USE FOR HEALTH-RELATED INFORMATION AMONG THE BULGARIAN POPULATION AGED 20 AND OVER

Tatyana Karanesheva, Natashka Danova

National Center of Public Health and Analyses

### SUMMARY

Globally there has been a steady increase in consumers seeking health information on the Internet. A good knowledge of Internet audiences is an important factor in the effective use of this health communication channel.

**Goal:** To study the trends in the use of the Internet as a channel for health information among different age groups of the population over 20 years old, in order to increase the effectiveness of health-communication interventions for health promotion and disease prevention.

**Material and methods:** Two surveys were conducted among people over 20 years old, segmented by age and gender, on trends in the use of the Internet to search for health information. Both surveys were conducted: first one in 2014 among 2979 individuals, and second survey for the period 2016-2017 among 804 individuals. A direct individual questioning was used. Data from the questionnaires were analyzed using Statistical Package for Social Science (SPSS), Software version 20.0.

**Results:** The comparative analysis of the Internet use over the surveyed periods showed a significant increase in its using for health-related information (2014 - 24.1%, 2016-2017 - 48.4%), in all age groups ( $p < 0.001$ ). With increasing age, interest in the Internet as a source of health information declined, with respondents from 20 to 49 years of age being the highest use. Unlike in 2014, the survey in 2016-2017 showed a reverse trend in the use of the Internet for health information by sex, more often women (54.1%) than men (39.6%) use Internet for search of health information, with a statistically significant difference ( $p < 0.05$ ). The most significant gender difference was observed in the age groups 20-29 years (men - 75.4%, women 84.6%) and 30-39 years (men - 40.5%, women - 62.7%).

**Conclusion:** The Internet use for seeking health information has significantly increased among all age groups over 20 years old. This requires developing new approaches to the use of the Internet for public health purposes.

**Key words:** health-related information, Internet, population over 20 years of age



## ВЪВЕДЕНИЕ

В световен мащаб се наблюдава непрекъснат ръст на потребителите, които търсят здравна информация в интернет. Със своя интерактивен характер, мащабна база данни и възможността да достига до големи аудитории за много кратък период от време, интернет съчетава предимствата на междуличностните канали и традиционните средства за масова информация. Потребителите посочват като предимства за използването на интернет удобството, анонимността и разнообразието от източници на информация (1, 2, 3, 4). Онлайн здравната информация увеличава знанията на индивидите, дава им възможност да намерят отговор на въпроси, които ги вълнуват, да споделят преживявания и опит, да търсят подкрепа, да взимат решения относно здравето или лечението си, като променя взаимоотношенията лекар – пациент. Интернет дава ресурс за разпространение на здравни послания до една непрекъснато увеличаваща се глобална аудитория на сравнително ниска цена. Макар че традиционните източници все още имат важна роля, интернет вече се налага като централен източник на здравна информация (1, 5). Изследвания на каналите за здравна информация показват, че лекарите продължават да са първи избор за здравна информация за повечето хора, загрижени за здравето си, но онлайн ресурсите, включително социалните мрежи, използвани за търсене на информация, споделяне на проблеми, съвети от връстници или групи за взаимопомощ, стават все по-значим източник на здравна информация.

В Европа се наблюдава тенденция на ръзък и непрекъснат ръст в използването на интернет за достъп до здравна информация (2, 6, 7, 8). Проучване на Европейската комисия за дигиталната здравна грамотност на населението над 15 години, в 28-те страни-членки на Европейския съюз, проведено през 2014 г., показва, че около шест от десет анкетирани са използвали интернет, за да търсят информация, свързана със здравето, в рамките на последната година. Този процент е най-висок във възрастовата група 25-34 години и след това намалява непрекъснато (7). По данни на НСИ през 2017 г. 53,1% от ползвателите на интернет в България са търсили информация, свързана със здравето (9).

Доброто познаване на аудиторията на интернет е важен фактор за ефективното използване на този канал за здравна комуникация. От значение за сегментацията на аудиторията, ползваща интернет за здравна информация, са социално-демографските и социално-икономическите фактори.

**Целта** на проучването е да се изследват тенденциите при използването на интернет като канал за здравна информация сред различните възрастови групи от населението над 20 г., с оглед повишаване на ефективността на здравно-комуникационните интервенции за промоция на здраве и превенция на болестите.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проведени са две проучвания сред лица над 20 г., сегментирани по пол и възраст, относно тенденциите в използването на интернет за търсене на здравна информация.

## INTRODUCTION

Globally there has been a steady increase in consumers seeking health information on the Internet. With its interactive nature, large-scale databases and the ability to reach large audiences in a very short space of time, the Internet combines the benefits of interpersonal channels and traditional media. Consumers indicate the convenience, anonymity, and variety of sources of information (1, 2, 3,4) as advantages. Online health information enhances individuals' knowledge, enables them to find answers to questions that concern them, to share experiences and expertise, to seek support, to make decisions about their health or treatment, and to change the relationship between the doctor and the patient. The Internet provides resource for the dissemination of health messages to an ever-increasing global audience at a relatively low cost. Although traditional sources still play an important role, the Internet is already a central source of health information (1, 5). The research studies on health channels show that doctors continue to be the first choice for seeking health information by most people concerned about their health, but online resources, including social networks, used to search for information, sharing problems, asking peer or group advice for mutual assistance, are becoming an increasingly important source of health information.

There is a trend of sharp and continuous growth in the use of the Internet for access to health information (2, 6, 7, 8). A survey of the European Commission on the digital literacy of the population above 15 years of age in the 28 Member States of the European Union conducted in 2014 shows that around six out of ten respondents used the Internet to search for health-related information within the last year. This percentage is the highest in the 25-34 age group and then decreases continuously (7). According to National Statistical Institute (NSI) data in 2017, 53.1% of Internet users in Bulgaria were looking for health-related information (9).

A good knowledge of Internet audiences is an important factor in the effective use of this channel of health communication. The socio-demographic and socio-economic factors are essential to the segmentation of audiences using the Internet for health information.

**The aim** of the article is to study the trends in the use of the Internet as a channel for health information among the different age groups of the population over 20 years of age with a view to increasing the effectiveness of health-communication interventions for health promotion and disease prevention.

## MATERIALS AND METHODS

Two surveys were conducted amongst persons over 20 years, segmented by sex and age, regarding the trends in the use of the Internet to search for health information.

Времеви обхват на проучванията: октомври – декември 2014 г. – първо проучване; септември 2016 г. – септември 2017 г. – второ проучване. За целите на първото изследване са използвани данни от Националното проучване на факторите на риска за здравето сред населението на Р България - 2014 г., проведено в изпълнение на Работната програма на Националната програма за превенция на хроничните неинфекциозни заболявания, при възрастовата група 20-65+ години. Изследвани са 2979 лица от 28-те области на страната. Използвани са анкетни карти на основата на въпросници на СЗО. Проучването има репрезентативен характер. Извадката е направена от НСИ. Набирането на участниците е съобразено с разпределението на населението от целевите възрастови групи по местоживееене от официалните данни на НСИ. При провеждане на изследването е използвана квотна извадка по признаците възраст и населено място.

За целите на второто изследване са използвани данните от разработена собствена анкетна карта за възрастовата група 20-60+ години. Извадката е формирана на случаен принцип. В изследването са участвали 804 лица от 28 областни града. Използвана е пряка индивидуална анкета.

Данните от анкетните карти са въведени и обработени със статистическия пакет SPSS 20.0.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, е прието  $p < 0.05$ . Основните използвани статистически методи са: дескриптивен анализ; графичен анализ; алтернативен анализ, вариационен анализ, факторен анализ, метод на групиране, Z-тест за установяване на съществено различие и статистическа проверка на хипотезите.

**Хипотеза:** Интернет се налага като предпочитан масов комуникационен канал за здравна информация сред население на възраст 20-39 години.

## РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

### *Социално-демографска характеристика на респондентите - първо проучване - 2014 г.*

В проучването са участвали 2979 лица от 28-те области на страната. Реализираната извадка отговаря структурно на изследваната съвкупност по пол и възрастови групи в съответните области. Средната възраст на респондентите е 49 г.  $\pm$  17, а най-често срещаната възраст сред участниците е 65 години. За целите на изследването респондентите са групирани в следните възрастови групи: 20-29 г.; 30-39 г.; 40-49 г.; 50-59 г.; 60+ години. Делът на лицата над 60 години преобладава, като представлява 32,2%, а останалите групи са представени приблизително еднакво – вариат около средните 17%, като най-нисък е делът на групата от 20 до 29 години – 16,0%. При средно разпределение на респондентите за цялата съвкупност – 47,87% мъже и 52,13% - жени, се наблюдава разлика в отделните възрастови групи.

Извадката, на базата на която е направен по-нататъшен анализ, е представителна както по териториален признак (обхванати са всички региони на страната), така и по социално-демографски характеристики.

Time horizon of surveys is as follows: October - December 2014 - First survey; September 2016 - September 2017 - Second survey. For the purpose of the first study data from the National Study on Health Risk Factors among the Population of the Republic of Bulgaria - 2014, carried out in compliance with the National Program for Prevention of Chronic Non-communicable Diseases Program, were used in the age group 20-65+ years. There have been studied 2979 persons from the 28 districts of the country. Questionnaires surveys based on WHO questionnaires were used. The study has a representative character. The sample was made by the NSI. The recruitment of the participants is consistent with the distribution of the population of the target age groups according to the official NSI data. The study uses a quota sample based on age and location.

For the purposes of the second study, the data from a own questionnaire developed for the 20-60+ age group was used. The sample is formed at random. The survey involved 804 individuals from 28 regional cities. A direct individual survey was used.

The data from the questionnaire cards were analyzed by the SPSS 20.0 statistical package. For a level of statistical significance, where the null hypothesis was rejected,  $p < 0.05$  was assumed. The main statistical methods used are: descriptive analysis; graphical analysis; alternative analysis, variance analysis, factor analysis, grouping method, Z-test to determine statistical significance and statistical hypothesis testing.

**Hypothesis:** The Internet is a preferred mass communication channel for health-related information among a population aged 20-39 years.

## RESULTS AND DISCUSSION

### *Socio-demographic characteristics of respondents - first survey conducted in 2014*

The survey involved 2979 people from the 28 districts of the country. The realized sample corresponds structurally to the surveyed population by sex and age groups in the respective areas. The average age of the respondents was 49  $\pm$  17 and the most common age among the participants was 65 years. For the purposes of the survey respondents are grouped in the following age groups: 20-29 years; 30-39 years; 40-49 years; 50-59 years; 60+ years. The share of persons over 60 years predominates, representing 32.2%, and the other groups represented approximately the same – they vary around the average 17%, with the lowest share of the group from 20 to 29 years - 16.0%. With a mean distribution of respondents for the whole population - 47.87% men and 52.13% - women, there is a difference in the different age groups.

The sample, on the basis of which further analysis is carried out, is representative both on a territorial basis (covering all regions of the country) and on socio-demographic characteristics.

### Социално-демографска характеристика на респондентите - второ проучване 2016-2017 г.

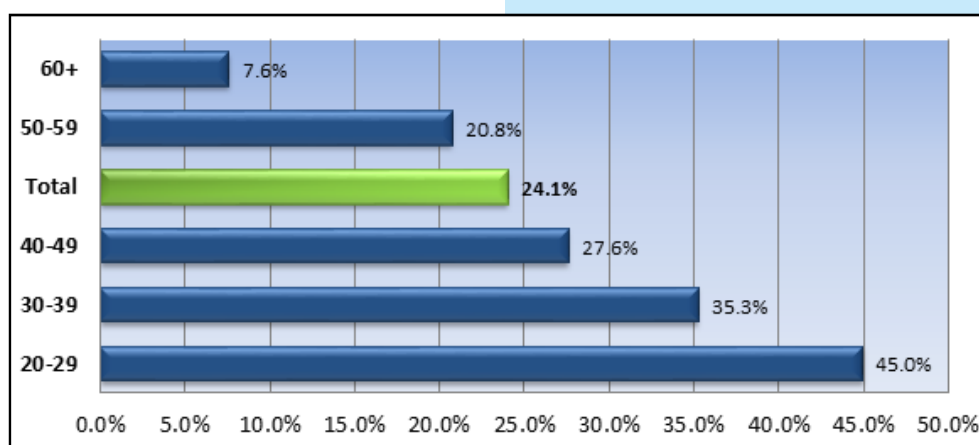
В проучването участват 804 лица над 20 години, само градско население, от 28 областни града в страната, подбрани на случаен принцип, групирани в 5 възрастови групи (20-29 г.; 30-39 г.; 40-49 г.; 50-59 г. и над 60 години). Разпределението на респондентите по пол показва, че преобладават жените - 60,40%, а мъжете са 39,60%. Разпределението по възрастови групи е почти еднакво, като най-нисък е дялът на групата над 60 години.

Ограничения на второто изследване: Включени са респонденти, живеещи само в градовете. Ограничението може да се преодолее при бъдещи изследвания в национален мащаб.

### Тенденции в използването на интернет за здравна комуникация по възрастови групи 2014 – 2016-2017 г.

Възрастта е важен индикатор при избор на канал за здравна комуникация. Проучването през 2014 г. показва, че 24,1% от респондентите използват интернет за здравна информация, като е налице ясно изразено различие в предпочитанията на отделните възрастови групи. С нарастване на възрастта интересът към интернет, като канал за здравна информация, намалява. Разликата между групата на най-младите (20-29 години) и най-възрастните (над 60 години) е в пъти: 45% от респондентите във възрастовата група 20-29 години са посочили интернет като предпочитан канал за здравна информация, а само 7,6% от респондентите в групата над 60 години са посочили този канал ( $p < 0,001$ ). Най-висока е употребата на интернет за здравна информация от населението между 20 и 39 години, по-ниска между 40-59 години и след това рязко намалява (фигура 1).

**Фигура 1.** Относителен дял на използване на интернет за здравна информация, по възрастови групи – 2014 г.



Второто изследване, проведено 2016-2017 г., показва, че 48,4% от респондентите посочват интернет като предпочитан източник на здравна информация, като отново се наблюдава съществена разлика при отделните възрастови групи. Най-младата група 20-29 г. показва най-висока

### Socio-demographic characteristics of respondents - second survey 2016-2017

804 individuals aged over 20 are involved in the survey with only urban populations from 28 regional cities randomly selected, grouped into 5 age groups (20-29, 30-39, 40-49, 50-59 years and over 60 years). The distribution of respondents by sex shows that women predominate - 60.40%, while men are 39.60%. The distribution by age groups is almost the same, with the lowest share of the group over 60 years.

Restrictions of the second survey: Only respondents living in cities are included. The limitation can be overcome in future national research.

### Trends in Internet use for health communication by age groups for 2014 - 2016-2017

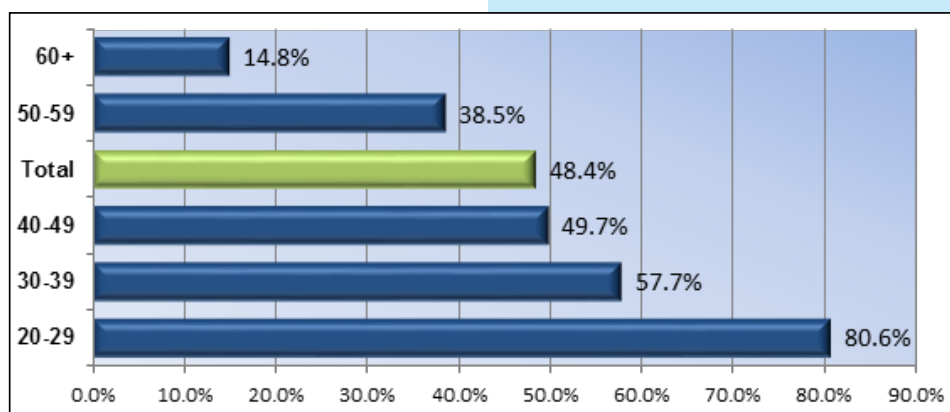
Age is an important indicator when choosing a health communication channel. The 2014 survey showed that 24.1% of respondents use the Internet for health information, with a clear distinction between preferences of individual age groups. With increasing age, interest in the Internet, such as a health information channel, is declining. The difference between the youngest (20-29) and the eldest (over 60) groups is in many cases: 45% of respondents in the 20-29 age group have indicated the Internet as the preferred health information channel and only 7.6% of respondents in the group over 60 years have indicated this channel ( $p < 0.001$ ). Internet usage for health information is highest among the population between 20 and 39 years, lower between 40-59 years and then sharply decreases (Figure 1).

**Figure 1.** Relative share of Internet usage for health information by age group – 2014

The second survey, conducted in 2016-2017, showed that 48.4% of respondents cited the Internet as the preferred source of health information, again with a significant difference in age groups. The youngest group 20-29 years of age shows the highest use of Internet for health-related

употреба на интернет за здравна информация (80,6%), статистически значимо по-висока от останалите възрастови групи ( $p < 0,001$ ). Групите от 30 до 49 г. също имат по-висока от средната употреба. Най-ниско е използването на интернет за здравна информация от респондентите над 60 г. (14,8%), като разликата им с най-младата група 20-29 г. е над 5 пъти (Фиг. 2).

**Фигура 2.** Относителен дял на използване на интернет за здравна информация, по възрастови групи - 2017 г.



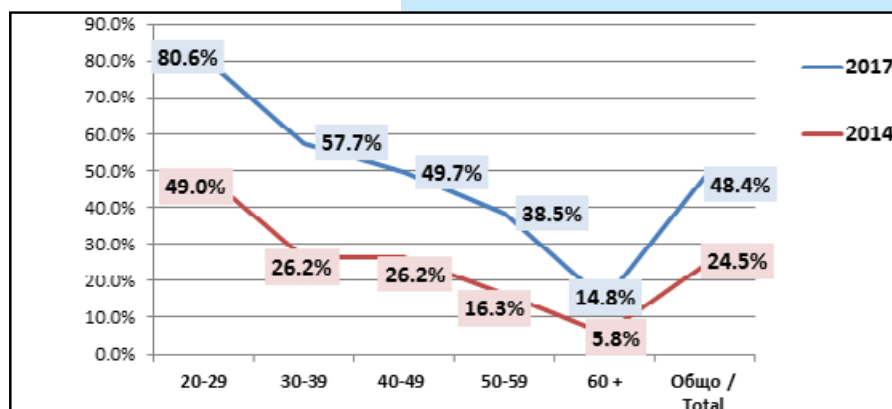
information (80.6%), statistically significantly higher than other age groups ( $p < 0.001$ ). Groups from 30 to 49 years also have higher than average usage. The lowest is the use of Internet for health information by respondents over 60 years old (14.8%), with the difference with the youngest group of 20-29 years being over 5 times (Figure 2).

**Figure 2.** Relative share of Internet usage for health information by age groups - 2017

Резултатите са близки до данните на НСИ за 2016 г., където се посочва, че 45% от населението е използвало интернет за търсене на здравна информация и до изследването на ЕК за дигиталната здравна грамотност на гражданите на ЕС, проведено през 2014 г., според което, като цяло за ЕС, най-висок е процентът при възрастовата група - 25-39 г. - 78% и най-нисък при групата над 55 г. - 34% (7).

Сравнителният анализ на използването на интернет през изследваните периоди показва съществено увеличение на употребата му за здравна информация през 2016-2017 г. (48,4%), спрямо изследването през 2014 г. (24,1%), при всички възрастови групи ( $p < 0,001$ ). Степента на предпочитане на този канал по възрастови групи е идентична с тази, констатирана през 2014 г. С увеличаване на възрастта, намалява употребата на интернет за здравна информация, като тя е най-висока при респондентите от 20 до 49 години. Тенденцията при употребата на интернет за здравна информация е представена на фигура 3.

**Фигура 3.** Тенденции в употребата на интернет за здравна информация - 2014 - 2017 г. - по възрастови групи



The results are similar to NSI data for 2016, where it has been stated that 45% of the population used the Internet to search for health information and the EC's survey on the digital health literacy of EU citizens conducted in 2014, according to which for the EU as a whole, the highest percentage for the age group - 25-39 years, is 78%, and the lowest for the age group - 55+, is 34% (7).

The comparative analysis of Internet use during the surveyed periods showed a significant increase in its use for health information in 2016-2017 (48.4%), compared to the 2014 study (24.1%), in all age groups ( $p < 0,001$ ). The level of preference for this channel by age group is the same as that found in 2014. With age increases, the use of the Internet for health information decreases, with the highest use among respondents aged 20 to 49 years. The trend in the use of the Internet for health information is presented in Figure 3.

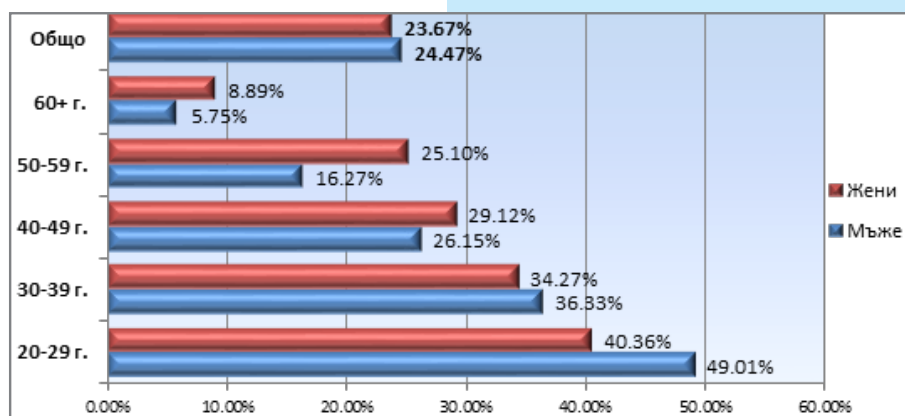
**Figure 3.** Trends in Internet usage for health information - 2014-2017 - by age groups

### Тенденции в използването на интернет за здравна информация по пол - 2014 – 2016-2017 г.

Според редица проучвания на общественото мнение за здравето в САЩ, свързано с търсене на информация в Интернет, полът е един от най-важните предиктори за търсене на здравна информация в интернет (2, 10). Емпирични проучвания в САЩ и Европа (7, 10, 11, 12, 13) сочат, че жените са по-склонни от мъжете да търсят здравна информация в Интернет.

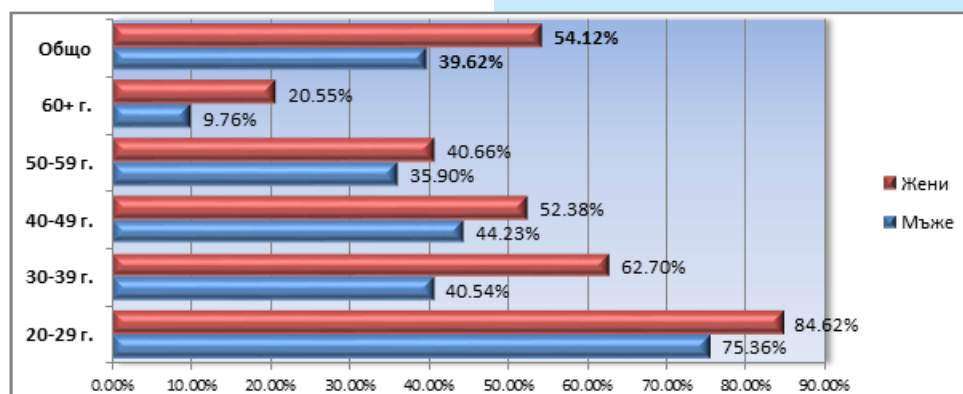
В нашето изследване също се наблюдава разлика в предпочитанията на мъжете и жените относно търсене на информация в интернет. Проучването през 2014 г. показва, че мъжете (24,5%) по-често от жените (23,7%) използват този канал (фиг.4), като при най-младата възрастова група 20-29 г. относителният дял на мъжете (49%), търсещи здравна информация в интернет, е съществено по-голям от този на жените (40,4%) ( $p < 0,05$ ).

**Фигура 4.** Употребата на интернет за здравна информация – 2014 г. - по пол



За разлика от 2014 г., проучването през 2016-2017 г. показва обратна тенденция в използването на интернет за здравна информация по пол (фиг. 5), по-често жените (54,1%) отколкото мъжете (39,6%) използват интернет за търсене на информация за здравето, със статистически значима разлика ( $p < 0,05$ ). Най-съществена разлика по пол се наблюдава при възрастовите групи 20-29 години (мъже -75,4%, жени – 84,6%) и 30-39 години (мъже - 40,5%, жени – 62,7%).

**Фигура 5.** Употребата на интернет за здравна информация – 2017 г. - по пол



### Trends in Internet use for health information by sex - 2014 - 2016-2017

According to a number of public opinion surveys on health in the United States related to searching for information on the Internet, the sex is one of the most important predictors of seeking health information on the Internet (2, 10). Empirical studies in the United States and Europe (7, 10, 11, 12, 13) indicate that women are more likely than men to seek health information on the Internet.

In our study, there is also a difference in the preferences of men and women about searching for information on the Internet. The survey in 2014 showed that men (24.5%) more often than women (23.7%) used this channel (Figure 4), and in the youngest age group 20-29 years the percentage of men (49%) searching for health information on the Internet is significantly higher than women (40.4%) ( $p < 0.05$ ).

**Figure 4.** Internet use for health-related information - 2014 - by sex

Unlike in 2014, the survey in 2016-2017 showed a reverse trend in the use of the Internet for health information by sex (Figure 5), women more often (54.1%) than men (39.6%) use the Internet to search for health information, with a statistically significant difference ( $p < 0.05$ ). The most significant sex difference was observed in the age groups 20-29 years (men -75.4%, women 84.6%) and 30-39 years (men - 40.5%, women - 62.7%).

**Figure 5.** Internet use for health-related information - 2017 - by sex

Сравнителният анализ на двете проучвания показва, че има значително нарастване на относителния дял на жените, които търсят информация в интернет. Ако при изследването през 2014 г. мъжете показват по-голям интерес към интернет като канал за здравна информация, макар и с незначителна разлика (мъже - 24,5%; жени -23,7%) ( $p>0,05$ ), то при второто изследване се наблюдава по-честа употреба на интернет за здравна информация от жените, отколкото от мъжете (мъже - 39,6%; жени - 48,4%), като прилагането на Z-тест показва статистически значима разлика ( $p<0,05$ ). Подобна тенденция съобщава Bujnowska-Fedak в изследване, базирано на 3 национални проучвания за употребата на интернет за здравна информация сред полското население над 15 години – 2005-2007-2012 г. Ако през 2005 г. мъжете в Полша са по-чести потребители на интернет за здравна информация, то през 2012 г. относителният дял на жените, търсещи информация за здравето в интернет, е по-висок от този на мъжете (14).

Резултатите от сравнителния анализ за тенденциите в употребата на интернет сред българското население кореспондират с данните от изследване в Полша, публикувано през 2015 г., относно използването на интернет за търсене на здравна информация, което показва значително нарастване на употребата му (41.7% през 2005г., 53.3% - 2007 г. и 66.7% през 2012 г.) и превръщането му във важен източник за здравна информация за над половината от населението, изпреварвайки традиционните медии - телевизията, печатните материали и др. Въпреки че основните потребители са младите хора, се наблюдава голям потенциал за повишаване на употребата му и сред по-възрастните групи (14). Подобна ситуация за Дания, Германия, Гърция, Латвия, Норвегия и Португалия е съобщена от Kummervold et al. (15). Те докладват за увеличение на употребата на интернет за здравна информация във всичките страни – от 43,9% през 2005, на 52,5% през 2007 г., в рамките на 18 месеца, като младите жени са най-активни потребители.

## ИЗВОДИ

1. Потвърждава се хипотезата, че интернет се налага като предпочитан масов комуникационен канал за здравна информация сред население на възраст 20-39 г.
2. С увеличаване на възрастта намалява интересът към интернет като източник за здравна информация.
3. Установена е тенденция на рязко увеличаване на употребата на интернет при всички възрастови групи, като второто проучване показва повишаване на възрастта, в която той е най-често използван масов канал за здравна информация - до 59 години.
4. Жените по-често от мъжете използват интернет за търсене на информация за здравето.

За да може да се използва потенциалът на интернет за целите на общественото здраве, поради непрекъснато увеличаващата се аудитория на този канал, са необходими периодични и по-машабни изследвания. Бъдещи проучвания трябва да се насочат към изследване на социалните

The comparative analysis of the two studies shows that there is a significant increase in the relative share of women seeking information on the Internet. If men were more interested in internet as a channel for health information, although with a slight difference (men - 24.5%, women - 23.7%) ( $p>0.05$ ), in the 2014 survey, in the second study there was a more frequent use of the Internet for health information by women than men (men - 39.6%, women - 48.4%), and the Z-test showed a statistically significant difference ( $p<0,05$ ). A similar trend is reported by Bujnowska-Fedak in a study based on 3 national surveys on Internet use for health information among the Polish population over 15 years of age - 2005-2007-2012. If in 2005 men in Poland were more frequent users of the Internet for health information, in 2012 the relative share of women seeking health information on the Internet is higher than that of men (14).

The results of the comparative analysis of trends in Internet use among the Bulgarian population correspond to the data from a survey published in Poland in 2015 on the use of the Internet for the search of health-related information, which shows a significant increase in its use (41.7% in 2005, 53.3% - in 2007 and 66.7% in 2012) and its transformation into an important source of health information for over half of the population, overtaking traditional media - television, prints, etc. Although the main users are young people, there is a strong potential to increase its use among older groups (14). A similar situation for Denmark, Germany, Greece, Latvia, Norway and Portugal was reported by Kummervold et al. (15). They report an increase in Internet use for health information in all countries - from 43.9% in 2005 to 52.5% in 2007, within 18 months, with young women being the most active users.

## CONCLUSIONS

1. The hypothesis that the Internet is a preferred mass communication channel for health-related information among a population 20-39 years of age is confirmed.
2. With increasing age, interest in Internet as a source of health information decreases.
3. There has been a sharp increase in Internet use among all age groups, with the second study showing an increase in the age at which it is the most commonly used health information channel - up to 59 years of age.
4. Women more often than men use the Internet to search for health-related information.

In order to use the potential of the Internet for public health purposes, due to the constantly increasing audience of this channel, periodic and larger-scale researches are needed. Future studies should focus on studying social media as a resource for disseminating

медии като ресурс за разпространение на здравна информация; влиянието на информацията в интернет върху вземането на решения, свързани със здравето и дали продължава възходящата тенденция на използване на интернет за здравна информация.

Поради свободния достъп до мрежата, трудно може да се контролира качеството на огромния поток от информация. В резултат на подвеждаща информация или недостатъчна здравна грамотност индивидите могат да вземат погрешни решения относно тяхното здраве. Това налага предприемане на действия за образование и информиране на населението относно използването на достоверни източници на информация в интернет.

Интернет има голям потенциал да се превърне в евтин и ефективен източник за промоция на здравето. Проучването на аудиторията и потенциала на този канал за информиране, образование, промоция на здраве и превенция на болестите дава възможност за разработване на ефективни интервенции в областта на общественото здраве.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Andreassen HK, Bujnowska-Fedak MM, Chronaki CE, Dumitru RC, Pudule I, Santana S, et al. European citizens' use of E-health services: a study of seven countries. *BMC Public Health*. 2007;7(1):53.
2. Cline, R. J. W., Haynes, K. M., Consumer health information seeking on the Internet: The state of the art. *Health Education Research*, 16(6), 2001, p. 671-692.
3. Terlutter R, Bidmon S, Röttl J. Who uses physician-rating websites? Differences in sociodemographic variables, psychographic variables, and health status of users and nonusers of physician-rating websites. *J Med Internet Res* 2014;16(3).
4. Pew Internet & American Life Project 2000. <http://www.pewinternet.org>
5. Eysenbach, G., What is e-health? *Journal of medical internet research*, 3 (2), 2001, p. 20.
6. Ybarra ML, Suman M: Help seeking behavior and the Internet: a national survey. *Int J Med Inform*, 75(1):29-41, 2006.
7. European Commission, Directorate-General for Communication, Flash Eurobarometer 404 "European citizens' digital health literacy" 2014. 20.05.2015. [http://ec.europa.eu/public\\_opinion/flash/fl\\_404\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/public_opinion/flash/fl_404_en.pdf)
8. Gemius, Internet penetration in 12 European Union countries, 20.05.2015. <https://www.gemius.com/all-reader-news/internet-penetration-in-12-european-union-countries.html>
9. Национален статистически институт/ National Statistical Institute. <http://www.nsi>
10. Rice RE. Influences, usage, and outcomes of Internet health information searching: multivariate results from the Pew surveys. *Int J Med Inform*. 2006 Jan;
11. Baumann E, Czerwinski F, Reifegerste D., Gender-Specific Determinants and Patterns of Online Health Information Seeking: Results From a Representative German Health Survey, *J Med Internet Res*. 2017 Apr 4;19(4):e92.
12. Umejord G., Sandström H., Walker H., Petersson G. Medical text-based consultations on the Internet: a 4-year study. *Int J Med Inform* 2008 Feb;77(2):114-121.
13. Fox S. Online Health Search 2006 <http://www.pewinternet.org/2006/10/29/online-health-search-2006/>
14. Bujnowska-Fedak, M.M., Trends in the use of the Internet for health purposes in Poland, *BMC Public Health*. 2015; 15: 194. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4349300/>
15. Kummervold PE, Chronaki CE, Lausen B, Prokosch HU, Rasmussen J, Santana S, et al. e-Health trends in Europe 2005–2007: a population-based survey. *J Med Internet Res*. 2008;10(4):e42. doi: 10.2196/jmir.1023. 10.02.2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19017584>.

### Адрес за кореспонденция:

Татяна Каранешева, дм  
Национален център по обществено здраве и анализи,  
Бул. "Акад. Иван Гешов" 15,  
Е-мейл: [t.karanешева@ncpha.government.bg](mailto:t.karanешева@ncpha.government.bg)

### Address for correspondence:

Tatiana Karanesheva, PhD  
National Center of Public Health and Analyses  
15 Acad. Ivan Ev. Geshov Blvd., 1431 Sofia, Bulgaria  
E-mail: [t.karanешева@ncpha.government.bg](mailto:t.karanешева@ncpha.government.bg)

## БОЛЕСТ НА АЛЦХАЙМЕР. МЕДИЦИНСКИ СТРАТЕГИИ

Илияна Янева<sup>1</sup>, Валентин Балабански<sup>2</sup>,  
Евгени Григоров<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Национален център по обществено здраве и анализи,

<sup>2</sup>Военномедицинска академия,

<sup>3</sup>Медицински университет-Варна

### РЕЗЮМЕ

Болезтта на Алцхаймер (БА) е социалнозначимо, прогресивно невродегенеративно заболяване, характеризиращо се с влошаване на когнитивните функции, нарушаване на поведенчески функции, редуциране на ежедневни дейности, асоцииран функционален спад, като в крайна сметка при болните се наблюдава смъртен изход. Относно етиологията и патогенезата на заболяването съществуват многобройни хипотези. Една от важните патогенетични хипотези за БА е холинергичната, която се свързва с дегенерация на холинергичните неврони в базалните ядра, което се асоциира с когнитивния дефицит. Терапевтичните стратегии за лечение на БА включват: първична (стабилизираща основните симптоми) терапия и - вторична (симптоматична) поведенческа терапия. Тези стратегии засега не водят до сериозен успех. Продължават клиничните изследвания за търсене на нови по-ефективни класове медикаменти, които могат да се прилагат при БА. Освен синтетични лекарствени продукти, се провеждат клинични изследвания относно растения, повлияващи благоприятно когнитивния дефицит при тези болни (маточина, салвия, сладък корен, розмарин, гинкго билоба, куркума, обикновена коприва, др.). Превантивните стратегии при БА включват: борба с рисковите фактори (РФ) - нездравословна диета; насърчаване на физическа и когнитивна активност; контрол на сърдечносъдовите рискови фактори като диабет, висок холестерол, хипертония и тютюнопушене, др. Въпреки резултатите от проучвания, проведени в тази област, основният извод е, че грижата за болния има решаваща роля за продължителността на живота на болните с БА. Тези грижи са обвързани със сериозни финансови ресурси.

**Ключови думи** – болест на Алцхаймер, превантивни стратегии, терапевтични стратегии

### ВЪВЕДЕНИЕ

Деменцията е едно от най-често срещаните неврологични заболявания в световен мащаб и е един от най-значимите здравни и социални проблеми. БА е най-разпространената форма на сенилна деменция (1, 2, 3, 4, 5), засягаща повече от 20 милиона души по целия свят (6, 7, 8). В развитите страни е едно от заболяванията, водещо до най-високи разходи за обществото (9, 10).

## ALZHEIMER'S DISEASE: MEDICAL STRATEGIES

Hiana Yaneva<sup>1</sup>, Valentin Balabanski<sup>2</sup>, Evgeni Grigorov<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> National Center of Public Health and Analyses,

<sup>2</sup> Military Medical Academy,

<sup>3</sup> Medical University - Varna

### ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a socially significant, progressive neurodegenerative disease characterized by worsening of cognitive functions, impairment of behavioral functions, reduction of daily activities, associated functional decline, and ultimately the death of a patient occurs. There are numerous hypotheses about the aetiology and pathogenesis of the disease. One of the important pathogenetic hypotheses for AD is cholinergic, which is connected with degeneration of cholinergic neurons in the basal nuclei, which is associated with cognitive deficits. Therapeutic strategies for AD treatment include: Primary (Stabilizing Basic Symptoms) Therapy and - Secondary (Symptomatic) Behavioral Therapy. These strategies are not yet successful. Clinical research continues to look for new, more effective classes of medication that can be used in AD. In addition to synthetic medicinal products, clinical studies have been conducted on plants that have a favorable cognitive deficit in these patients (lemon balm, sage, sweet root, rosemary, ginkgo biloba, turmeric, common nettle, etc.). Preventive strategies for AD include: fight against risk factors (RF) - unhealthy diet; promoting the physical and cognitive activity; control of cardiovascular risk factors such as diabetes, high cholesterol, hypertension and smoking, etc. Despite the results of studies conducted in this field, the main conclusion is that patient care has a crucial role to play in the life span of patients with AD. These concerns are tied to serious financial resources.

**Key words** - Alzheimer's disease, preventive strategies, therapeutic strategies

### INTRODUCTION

Dementia is one of the most common neurological diseases in the world and is one of the most significant health and social problems. AD is the most common form of senile dementia (1, 2, 3, 4, 5) affecting more than 20 million people worldwide (6, 7, 8). In developed countries AD is one of the diseases leading to the highest cost to society (9, 10).



Болестмодифициращите терапии при БА би трябвало да са най-ефективни при ранно включване на терапията, преди широкото разпространение на амилоидните плаки и невродегенерацията. От голямо значение е, че наличните биомаркери дефинират БА в предементната фаза или при асимптомни индивиди (11, 12, 13). Въпреки това, използването на A $\beta$  (1-42) - амилоид-бета протеин, T-tau (общ тау-протеин) и P-tau (фосфорилиран тау-протеин), като биомаркери при разработването на нови терапии при БА, досега се свързват с противоречиви резултати.

Използваните досега лечения дават ограничени симптоматични подобрения, но не могат да забавят или спрат напредъка на болестта. Проведени са множество клинични проучвания за установяване на възможно лечение на БА, но никое от тях не е дало обещаващи резултати. Използваните в момента терапевтични стратегии включват: първична (стабилизираща основните симптоми) терапия и - вторична (симптоматична) поведенческа терапия (14).

## ТЕРАПЕВТИЧНИ СТРАТЕГИИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА БОЛЕСТТА НА АЛЦХАЙМЕР

Терапевтичните възможности все още се свеждат до симптоматично лечение на болестта (14).

### ПЪРВИЧНА СТРАТЕГИЯ (стабилизира основните симптоми)

Тя включва:

#### I. Компенсаторна стратегия

##### 1. Лекарства, които увеличават АЦХ в ЦНС

Установено е, че повишената активност на холинергичната система, води до подобряване на когнитивната функция при пациенти с деменция тип Алцхаймер (15). Тъй като холинергичната функция е важна за краткотрайна памет, холинергичният дефицит при БА също се смята, че е отговорен за голяма част от дефицита на краткотрайната памет (16). Поради тази причина при пациенти с БА се използват лекарствени продукти, които увеличават нивата на ацетилхолин (АЦХ) в мозъка, за да компенсират загубата на холинергична функция. Тези медикаменти включват: предшественици на АЦХ, мускаринови агонисти, никотинови агонисти и ацетилхолинестеразни инхибитори. В клиничната практика голямо приложение намират лекарствени продукти, инхибитори на ензима ацетилхолинестераза (6).

##### A. Лекарствени продукти (ЛП), обратими блокери на ензима ацетилхолинестераза

Ефективността на ацетилхолинестеразните инхибитори е проучена в доста клинични изследвания. Тези лекарствени продукти потискат активността на ензима ацетилхолинестеразата, който разгражда медиатора ацетилхолин. При повечето клинични проучвания е наблюдавано

Disease modifying therapies for AD should be most effective at early treatment initiation, before formation of the widespread amyloid plaque and neurodegeneration. It is of great importance that available biomarkers define AD in the pre-dementia stage or in asymptomatic individuals (11, 12, 13). However, the use of A $\beta$  (1-42) - amyloid-beta protein, T-tau (Total tau protein) and P-tau (Phosphorylated tau protein) as biomarkers in the development of new AD therapies have so far been linked to contradictory results.

The treatments used so far have limited symptomatic improvements but cannot delay or stop progression of the disease. A number of clinical trials have been conducted to identify possible treatment for AD, but none of them has yielded promising results. The currently used therapeutic strategies include: Primary (Stabilizing Basic Symptoms) and Secondary (Symptomatic) Behavioral Therapy (14).

## THERAPEUTIC STRATEGIES FOR AD TREATMENT

Therapies are still limited to symptomatic treatment of the disease (14).

### PRIMARY STRATEGY (stabilizing common symptoms)

It includes:

#### I. Compensatory strategy

##### 1. Medicines that increase acetylcholine in the central nervous system (CNS)

It has been found that increased activity of the cholinergic system leads to improvement of cognitive function in patients with the most common type of dementia Alzheimer's disease (15). Because cholinergic function is important for short-term memory, the cholinergic deficit in AD is also thought to be responsible for much of the short-term memory deficit (16). For this reason, among patients with AD are used medicinal products that increase acetylcholine levels (ACh) in the brain to compensate for the loss of cholinergic function. These medicines include: precursors of ACh, muscarinic agonists, nicotinic agonists and acetylcholinesterase inhibitors. In clinical practice, there is a great deal of use of medicinal products that inhibit the enzyme acetylcholinesterase (6).

##### A. Medicinal products (MP), reversible blockers of the enzyme acetylcholinesterase

The efficacy of acetylcholinesterase inhibitors has been studied in a number of clinical studies. These medicinal products suppress the activity of the enzyme acetylcholinesterase that breaks down the acetylcholine mediator. In most clinical studies, improvement in

подобрене в когнитивните функции, както и повлияване на функционалните и поведенческите симптоми на болните. Тези лекарствени продукти обаче не спират хода на болестта. При някои пациенти подобреното на симптомите е продължавало до пет години. Тези лекарствени продукти преминават хематоенцефалната бариера и намаляват активността на ензима ацетилхолинестеразата с 30–40%. В централномозъчните холинергични синапси се натрупва невромедиаторът ацетилхолин и се улеснява свързаната с вниманието, обучението и паметта холинергична медицина в мозъчната кора и хипокампа (17). Ацетилхолинестеразните инхибитори са с добра поносимост и приемлив профил на безопасност. Лечението с тези лекарства е продължително (17). Те се прилагат за въздействие върху когнитивния дефицит при БА (18). Обратими блокери на ензима ацетилхолинестера са Donepezil, Galantamine, Rivastigmine. Те повишават холинергичната активност и се използват за лечение при БА. Donepezil и Galantamine са селективни инхибитори на ензима ацетилхолинестераза, а Galantamine модифицира и пресинаптичните никотинови рецептори. Анализ на проучвания обобщава, че Donepezil, Rivastigmine и Galantamine са ефективни при лека до умерена по тежест БА, поради което се препоръчват от Американската академия по неврология като първи избор на терапия (17). Прилагат се както следва: Donepezil (самостоятелно), Galantamine+агонист на никотиновите рецептори (свързва се алостерично с тях), Rivastigmine+обратим блокер на ензима бутирилхолинестераза; Tacrine (не е регистриран за употреба в България, има ограничено приложение).

- **Donepezil** - селективен обратим холинестеразен блокер, резорбира се добре в стомашно-чревен тракт, метаболизира се в черен дроб, показан е в ранните стадии на БА, забавя протичането на болестта (17).
- **Galantamine** (алкалоид, изолиран от някои видове кокичета – *Galanthus nivalis* L и др.). Повлиява когнитивната функция (17). Галантамин е третичен селективен алкалоид, който е конкурентен и обратим инхибитор на ензима ацетилхолинестераза (19). Галантаминът проявява много добър профил на безопасност и оказва редица благоприятни фармакологични ефекти върху когнитивните функции при БА. Галантамин е одобрен за лечение на БА в САЩ, в много държави в Европа и в някои държави в Азия (20).
- **Rivastigmine**. Установено, че препаратът Rivastigmine забавя образуването на амилоидни плаки и инхибира обратимо ензимите ацетил- и бутирил-холинестераза (17, 21).
- От тази група е и ЛП Tacrine, централно действащ холинестеразен инхибитор и прекурсор на ацетилхолина, с ниска бионаличност (17). Доказано е, че такрин оказва ефект при пациенти с БА в начална степен на заболяването, но ефектите му не влияят върху крайния ход на БА. Нежеланите реакции, които предизвиква, са чести. Такрин е пър-

cognitive function was observed as well as influencing functional and behavioral symptoms in the patients. However, these medicinal products do not stop the course of the disease. In some patients the improvement in symptoms persisted for up to five years. These medicinal products pass through the haematoencephalic barrier and reduce the activity of the acetylcholinesterase enzyme by 30-40%. In centralized cholinergic synapses is accumulated the acetylcholine neurotransmitter and is facilitated the cholinergic mediation in the cerebral cortex and hippocampus associated with attention, training and memory (17). Acetylcholinesterase inhibitors have a good tolerability and acceptable safety profile. Treatment with these drugs is prolonged (17). They are applied to influence cognitive deficits in AD (18). Reversible blockers of the acetylcholine enzyme are: Donepezil, Galantamine, Rivastigmine. They increase cholinergic activity and are used for AD treatment. Donepezil and Galantamine are selective inhibitors of the enzyme acetylcholinesterase, and Galantamine also modifies presynaptic nicotinic receptors. Analysis of studies summarizes that Donepezil, Rivastigmine and Galantamine are effective in mild to moderate AD, and are therefore recommended by the American Academy of Neurology as the first choice of therapy (17). They are applied as follows: Donepezil (alone), Galantamine + Nicotinic acetylcholine receptor agonists and allosteric modulators, Rivastigmine + reversible blocker of the enzyme butyrylcholinesterase; Tacrine (not registered for use in Bulgaria, only limited use).

- **Donepezil hydrochloride** - a selective reversible cholinesterase blocker, is well absorbed in the gastrointestinal tract, metabolised in the liver, is shown in the early stages of AD; it slows down the course of the disease (17).
- **Galantamine** (an alkaloid isolated from some species of snowdrops - *Galanthus nivalis* L and others). It influences the cognitive function (17). Galantamine is a tertiary selective alkaloid that is a competitive and reversible inhibitor of the enzyme acetylcholinesterase (19). Galantamine exhibits a very good safety profile and has a number of beneficial pharmacological effects on cognitive functions in AD. Galantamine has been approved for AD treatment in the United States, many countries in Europe and some Asian countries (20).
- **Rivastigmine**. Rivastigmine has been shown to slow the formation of amyloid plaques and inhibits reversibly the enzymes acetyl- and butyrylcholinesterase (17,21).
- From this group is also the medicinal preparation Tacrine, a centrally acting cholinesterase inhibitor and an acetylcholine precursor with low bioavailability (17). Tacrine has been shown to be effective in patients with baseline disease but its effects do not affect the end-course of AD The

вото лекарство, одобрено от FDA (Агенцията за контрол на храните и лекарствата /Food and Drug Administration, FDA) за лечение на болестта на Алцхаймер (22).

### Б. ЛП - необратими блокери на ензима ацетилхолинестераза

- **Metrifonate** (<https://medpedia.famar.bg>) е лекарствен препарат, който спада към групата на органическите фосфатни съединения и се използва за лечение на шистозоматоза. Той е необратим инхибитор на ензима ацетилхолинестераза.

### В. ЛП - Мускаринови (M1) и никотинови рецепторни агонисти

Холинергичната невротрансмисия се увеличава чрез въздействието на мускаринови (M1) и никотинови рецепторни агонисти. Те подобряват паметта и вниманието при млади хора, но не повлияват нарушенията при болни с БА.

- **4-Aminopyridine** (<https://medpedia.famar.bg>) е лекарствен препарат, който спада към групата на парасимпатикомиметиците. Използва се за лечение на синдрома на Игън-Ламбърт, мултипла склероза, миастения гравис, БА.

### 2. Лекарствени продукти, инхибитори на ензима фосфодиестераза

- **Propentofylline** (психостимулант) (<https://medpedia.famar.bg>). Пропентофиллин е нов терапевтичен продукт за деменция, преминава кръвно-мозъчната бариера и оказва ефект чрез блокиране на усвояването на аденозин и инхибиране на ензима фосфодиестераза. In vitro и in vivo неговият механизъм на действие изглежда двоен; инхибира производството на свободни радикали и намалява активирането на микроглиалните клетки. Предполага се, че оказва ефект върху възпалителните процеси, за които се смята, че допринасят за възникване на деменция. Възможно е да е средство, модифициращо заболяването.

### 3. Лекарствени продукти, повлияващи норадренергичната медитация<sup>1</sup>

- **Selegiline** - антипаркинсоново средство (инхибитор на ензима MAO) с антиоксидантни свойства.

## II. Невропротективна хипотеза

1. **Антиоксиданти.** Резултати от клинични изследвания посочват, че продукти с антиоксидантни свойства, могат да профилактират деменцията, въпреки че данните за протективния ефект на антиоксидантите при БА са противоречиви (7, 8).

2. **Ноотропи:** Piracetam, Pramiracetam (<https://medpedia.famar.bg>). Повишават устойчивостта на мозъчните клетки към вредни въздействия. Подобряват процеси на обучение и памет. Някои от тях повишават активността на ензима аденилатциклазата. Притежават рологични свойства.

<sup>1</sup> Норадреналин

adverse reactions it causes are common. Tacrine is the first drug approved by the Food and Drug Administration (FDA) to treat Alzheimer's disease (22).

### B. Medicinal preparations - irreversible blockers of the enzyme acetylcholinesterase

- **Metrifonate** (<https://medpedia.famar.bg>) is a drug that belongs to the group of organophosphate compounds and is used to treat schistosomiasis. It is an irreversible inhibitor of the enzyme acetylcholinesterase.

### C. Medicinal preparations - Muscarinic (M1) and nicotinic receptor agonists

Cholinergic neurotransmission is increased by the action of muscarinic (M1) and nicotinic receptor agonists. They improve the memory and attention of young people, but they do not affect the impairments in patients with AD.

- **4-Aminopyridine** (<https://medpedia.famar.bg>) is a medicinal product that belongs to the group of parasympathomimetics. It is used to treat Lambert-Eaton myasthenic syndrome, multiple sclerosis, myasthenia gravis, AD.

### 2. Medicinal products, inhibitors of the phosphodiesterase enzymes

- **Propentofylline** (psychostimulant) (<https://medpedia.famar.bg>). Propentofylline is a new therapeutic product for dementia, crosses the blood-brain barrier and has an effect by blocking adenosine uptake and inhibition of the phosphodiesterase enzyme. In vitro and in vivo, its mechanism of action appears to be doubled; inhibits the production of free radicals and reduces activation of the microglial cells. It is believed to have an effect on inflammatory processes that are thought to contribute to dementia. It may be a disease modifying agent.

### 3. Medicinal products affecting noradrenergic meditation<sup>1</sup>

- **Selegiline** - anti-parkinsonian agent [Monoamine oxidase (MAO) inhibitor] with antioxidant properties.

## II. Neuroprotective hypothesis

1. **Antioxidants.** Results from clinical studies indicate that products with antioxidant properties can prevent dementia, although evidence of the protective effect of antioxidants in AD is controversial (7, 8).

2. **Nootropes:** Piracetam, Pramiracetam (<https://medpedia.famar.bg>). They increase the resistance of brain cells to harmful effects; improve learning and memory processes. Some of them increase the activity of the enzyme adenylate cyclase. They have rheological properties.

<sup>1</sup> Noradrenaline

### 3. NMDA-глутаматергични блокери.

Терапиите за избор при лечение на БА включват холинестеразни инхибитори и NMDA-рецепторни антагонисти, въпреки че остават съмнения относно терапевтичната ефективност на последните лекарства (23). Глутаматът и N-methyl-D-aspartate (NMDA) рецепторите играят важна роля в процесите на обучение и памет.

- Лекарственият продукт Memantine е неконкурентен рецепторен антагонист на рецепторите NMDA, който протектира невроните от глутамат-медираната невротоксичност, без да възпрепятства физиологичната NMDA рецепторна активност, необходима за когнитивни процеси. Показан е при умерена и тежка степен на БА (7, 8).

4. ЛП, потискащи експресията на APP ((Amyloid precursor protein) - трансмембранен белтък (предшественик на бета-амилоида)) (7, 8).

5. ЛП, модулатори на ензими – секретазы (7, 8).

В процес на проучване са инхибитори на ензимите  $\beta$  и  $\gamma$  секретазы. Тези инхибитори блокират образуване на А $\beta$  42 (Амилоид  $\beta$ -протеин).

- В експериментални модели на мишки с БА, бета-секретазен инхибитор (Mepapsin 2) е показал значимо намаляване на концентрацията на бета-амилоид в ЦНС.
- Гама-секретазата е ензим, който превръща амилоидния прекурсор в бета-амилоид. Наред с това, ензимът участва в други пътища и каскади, чието блокиране се свързва с нежеланите лекарствени реакции на гама-секретазните инхибитори. Ензимът гама-секретазата е необходим за функционирането на няколко важни протеини и сигнални системи като Notch-сигналния път. Notch-сигналният път има водеща роля в ембрио-, невро- и ангиогенезата (24). Гама-секретазни инхибитори, които не нарушават Notch сигналните пътища, демонстрират добра ефективност и поносимост във фаза на клинично изследване на БА. Идентифицирани са активни молекули, представители на нов клас селективни гама-секретазни инхибитори, които значимо намаляват натрупването на бета-амилоидни плаки - основен патоморфологичен субстрат при пациентите с БА (25).
- Субстанции, които повишават активността на ензима алфа-секретазата, могат да пренасочат метаболизма на APP към алфа-секретазния път, като така възпрепятстват продукцията и натрупването на А-beta 42. В животински модели, Bryostatин, протеинкиназен С активатор с антиканцерогенни свойства, е показал стимулиране на ензима алфа-секретазата и редуциране на концентрацията на А $\beta$ 42 в ЦНС на мишки (7, 8). Идентифицирани са два ензима с алфа-секретазна активност. Те принадлежат към фамилията ADAM.

### 3. NMDA-glutamatergic blockers.

Therapies for choice in the treatment of AD include cholinesterase inhibitors and N-Methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists, although there are doubts about the therapeutic efficacy of the latter drugs (23). Glutamate and NMDA receptors play an important role in the learning and memory processes.

- The medicinal product Memantine is a non-competitive NMDA receptor antagonist that protects neurons from glutamate-mediated neurotoxicity without interfering with the physiological NMDA receptor activity required for cognitive processes. It is shown in a moderate and severe stage of AD (7, 8).

4. Medicinal products, inhibiting the expression of APP (Amyloid precursor protein) - transmembrane protein (beta-amyloid precursor)) (7, 8).

5. Medicinal products, enzyme modulators - secretases (7, 8).

In the process of study are inhibitors of enzymes  $\beta$  and  $\gamma$  secretase. These inhibitors block the formation of А $\beta$  42 (Amyloid  $\beta$ -protein).

- In experimental models of mice with AD, a beta-secretase inhibitor (Mepapsin 2) showed a significant decrease in the concentration of beta-amyloid in the CNS.
- Gamma-secretase is an enzyme that converts the amyloid precursor into beta-amyloid. In addition, the enzyme participates in other pathways and cascades, the blocking of which is associated with the unwanted effects of gamma-secretase inhibitors. The gamma-secretase enzyme is necessary for the functioning of several important proteins and signaling systems such as the Notch signaling pathway. The Notch-signaling pathway has a leading role in embryo, neuro- and angiogenesis (24). Gamma-secretase inhibitors that do not disturb Notch signaling pathways demonstrate good efficacy and tolerability in the phase of AD clinical study. Active molecules representing the new class of selective gamma-secretase inhibitors have been identified, which significantly reduce the accumulation of beta-amyloid plaques - the major pathomorphological substrate in patients with AD (25).
- Substances that increase the activity of the enzyme alpha-secretase can redirect the metabolism of APP to the alpha-secreted pathway, thus preventing the production and accumulation of A-beta 42. In animal models, Bryostatин, a protein kinase C activator with anticancerogenic properties has shown stimulation of the alpha-secretase enzyme and reducing the concentration of А $\beta$ 42 in the CNS of mice (7, 8). Two enzymes with alpha-secreted activity have been identified. They belong to the .

**6. Ваксини.** Блокират агрегирането на вече образуван А $\beta$ 42. В клинично проучване е установено, че експериментална ваксина изчиства амилоидните плаки, но не оказва значим ефект върху деменцията (26).

Пасивната и активната форма на имунизация.

A. Ваксини – активна форма на имунизация

Ваксина блокира агрегирането на вече образуван А $\beta$  42.

B. Пасивна форма на имунизация - хуманизиран моноклонални антибета амилоидни антитела (Bapineuzumab).

**7. Експериментален микроглиален модулатор,** подобрява паметта при пациенти с леки когнитивни нарушения, особено при носителите на АРОЕ4 (27).

**8. ЛП,** инхибитори на бета-амилоидната депозиция. Гликозаминогликаните се свързват с бета-амилоида като потенцират промени в конформацията му и улесняват формирането на агрегати. Молекулите, които възпрепятстват тези взаимодействия, могат да бъдат използвани като терапевтична възможност при БА във фаза на проучване (7, 8).

**9. Анти-тау медикаменти.** Молекули, като CDK5 и GSK-3beta, потискат ензими кинази, участващи във фосфорилирането на тау-протеина (7, 8).

**10. Противовъзпалителна терапия.**

- Нестероидни противовъзпалителни средства (Ibuprofen, Indomethacine) се използват при БА за повлияването на локални възпалителни реакции, предизвикани от плаките (7, 8).
- Лекарства, свързващи медиатора на възпаление в ЦНС -TNF $\alpha$ <sup>2</sup> (Etenercept<sup>3</sup>)

**11. Статини.** В експериментален модел на БА при зайци, хранени с храни с високо съдържание на холестерол, е установено натрупване на вътреклетъчни повлекла, съдържащи амилоид. Последващите изследвания в модели на мишки с БА са показали значимо намаляване на бета-амилоидния товар в ЦНС при животните, третирани със статини. Подобен ефект не е наблюдаван след приложение на липидопонижаващи медикаменти при хора (7, 8).

**12. Генна терапия** (7, 8).

**13. Терапия срещу аполипопротеин  $\epsilon$  4** (7, 8).

**III. Вазоактивна терапия – подобрява кръвоснабдяването в мозъка (7, 8).**

Установено е, че кръвоснабдяването в мозъка се подобрява от фитопрепарати на растението Ginkgo Biloba (за което е установено, че оказва и антиоксидантни свойства).

**IV. Хормонална терапия.**

Естрогени. Резултатите от приложението на естрогенови препарати при БА са спорни (7, 8).

<sup>2</sup> Тумор некротизиращ фактор алфа

<sup>3</sup> <https://www.medicinenet.com/etanercept/article.htm>

**6. Vaccines.** They block the aggregation of already formed А $\beta$ 42. A clinical study found that an experimental vaccine cleared amyloid plaques but did not have a significant effect on dementia (26).

Passive and active form of immunization.

A. Vaccines - an active form of immunization

A vaccine blocks the aggregation of the already formed А $\beta$  42.

B. Passive form of immunization - humanized monoclonal antibodies to amyloid antibodies (Bapineuzumab).

**7. Experimental microglial modulator** improves memory in patients with moderate cognitive impairment, especially ApoE- $\epsilon$ 4-carriers (27).

**8. Medicinal preparations,** beta-amyloid aggregation inhibitors. Glycosaminoglycans bind to beta-amyloid by potentiating changes in conformation and facilitating the formation of aggregates. The molecules that inhibit these interactions can be used as a therapeutic option for AD in the phase of study (7, 8).

**9. Anti-tau drugs.** Molecules, Cdk5 and GSK3 $\beta$ , suppress enzyme kinases involved in the phosphorylation of tau-protein (7, 8).

**10. Anti-inflammatory therapy.**

- Non-steroidal anti-inflammatory drugs (Ibuprofen, Indomethacine) are used in Ad to influence on to local plaque-induced inflammatory reactions (7, 8).
- Medicines that connect the inflammatory mediator in the CNS - TNF $\alpha$ <sup>2</sup> (Etenercept<sup>3</sup>)

**11. Statins.** In experimental AD models in rabbits fed with foods high in cholesterol, accumulation of intracellular tangles containing amyloid was found. Subsequent studies in models of mice with AD mice showed a significant decrease in beta-amyloid burden in the CNS in statin-treated animals. No such effect was observed after administration of lipid-lowering drugs in humans (7, 8).

**12. Gene therapy** (7, 8).

**13. Therapy against apolipoprotein  $\epsilon$ -4** (7, 8).

**III. Vasoactive therapy – it improves blood supply to the brain (7, 8).**

Blood supply to the brain has been found to be enhanced by phytopreparations of the Ginkgo Biloba plant (which has also been found to have antioxidant properties).

**IV. Hormonal therapy.**

Estrogens. The results of the application of estrogen preparations in AD are controversial (7, 8).

<sup>2</sup> Tumor necrosis factor alpha

<sup>3</sup> <https://www.medicinenet.com/etanercept/article.htm>

## V. Други ЛП.

Cerebrolysin, концентрат от 15% нискомолекулни пептиди и - 85% свободни аминокиселини.

Протеолитичната пептидна фракция, получена от свински мозък стимулира клетъчната диференциация, поддържа функцията на нервните клетки и усилва защитните и възстановителните механизми. При проведени проучвания с опитни животни е установено, че този ЛП влияе директно върху невроналната и синаптичната пластичност, което подобрява процеса на обучение (28). Показан е при органични, метаболитни и невродегенеративни заболявания на главния мозък, особено сенилна деменция от Алцхаймеров тип.

## VI. Лечение с инхибитор на ензима 12/15-липоксигеназа - в процес на проучване (29).

## VII. Тимектомия (30).

## VIII. Плазмен обмен (плазмафреза) (7, 8).

Бъдещи проучвания ще покажат доколко ефективни са кандидатите за нови медикаменти и методи, които се предлагат да бъдат приложени при БА.

## ПОВЕДЕНЧЕСКА ТЕРАПИЯ

Терапията при БА е отчасти успешна по отношение на симптоматично лечение. Патогенезата на БА остава неясна. Лечението ѝ засега е клинично неуспешно.

### Лечение на поведенческата симптоматика.

Симптоми като агресия, психомоторна възбуда и психоза (халюцинации) са чести при пациентите с БА, особено в късните етапи на заболяването. Атипичните антипсихотици са предпочитани при болните с БА. Прилагат се Risperidone и Olanzapine. При конвулсии се препоръчват антиконвулсанти – Carbamazepine, др. (7, 8).

Симптоматичното лечение на болни от БА включва и използването на различни антидепресанти.

## ХЕРБАЛНАТА МЕДИЦИНА ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО НА БОЛЕСТТА НА АЛЦХАЙМЕР

Продуктите от растителен произход са използвани при лечението на поведенчески и психологически симптоми на деменция с различни резултати. Целта на много проучвания е да установи дали растителните продукти могат да бъдат полезни при лечението на когнитивни разстройства при възрастните хора. При преглед на литературата се установява, че растения оказват терапевтични ефекти при лечението на БА (31). В много страни традиционните растителни лекарства се използват за предотвратяване или лечение на невродегенеративни разстройства (27).

*Melissa officinalis L (маточина)*. Клинични проучвания показват, че екстрактът от маточина подобрява настроение

## V. Other medicinal products.

Cerebrolysin, a concentrate of 15% low molecular weight peptides and - 85% free amino acids.

The proteolytic peptide fraction derived from porcine brain stimulates cell differentiation, maintains the function of nerve cells and enhances protective and restorative mechanisms. In studies conducted with experimental animals, it has been found that this MP directly affects neuronal and synaptic plasticity, which improves the learning process (28). It is shown in organic, metabolic and neurodegenerative diseases of the brain, especially senile dementia of the Alzheimer's type.

## VI. Treatment with an inhibitor of the enzyme 12/15-lipoxygenase - under study (29).

## VII. Thymectomy (30).

## VIII. Plasma exchange (plasmapheresis) (7, 8).

Future studies will show how effective candidates are for the new drugs and methods being proposed to be applied in AD.

## BEHAVIORAL THERAPY

AD therapy is partly successful in symptomatic treatment. AD pathogenesis remains unclear. Its treatment is clinically unsuccessful so far.

### Treatment of behavioral symptoms.

Symptoms such as aggression, psychomotor agitation, and psychosis (hallucinations) are common in patients with AD, especially in the late stages of the disease. Atypical antipsychotics are preferred for patients with AD. Risperidone and Olanzapine are used. Anticonvulsants are recommended for convulsions - Carbamazepine, et al. (7, 8).

Symptomatic treatment of AD patients also involves the use of various antidepressants.

## HERBAL MEDICINE IN THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

Plant products are used to treat behavioral and psychological symptoms of dementia with different outcomes. The purpose of many studies is to determine whether plant products can be useful in the treatment of cognitive disorders in the elderly. In the review of the literature, plants have been found to have therapeutic effects in the treatment of AD (31). In many countries traditional herbal medicines are used to prevent or treat neurodegenerative disorders (27).

*Melissa officinalis L (Lemon balm)*. Clinical studies have shown that balm extract improves mood (32-34), reduces laboratory induced stress (34), reduces cognitive

нието (32-34), намалява лабораторно индуцирания стрес (34), намалява когнитивния дефицит и оказва добър седативен ефект при пациенти с БА (35, 36). Тези ефекти се наблюдават при приложението на екстракт от маточина при превенция и лечение на БА, поради способността ѝ да инхибира ензима ацетилхолинестераза и поради нейната антиоксидантна активност (37, 38, 39).

***Salvia officinalis L (салвия)***. Според проучвания салвията оказва антиоксидантно действие, подобрява когнитивната функция у болни с БА (5). От автори е установено, че тя оказва стимулиращ ефект върху холинергична стимулация при болни от БА (40).

Интимните механизми на действие на маточината и салвията при БА се свързват със съдържащите се в етеричните им масла монотерпенови алдехиди, полифенолови флавоноиди (включително розмаринова киселина) (41) и монотерпенови гликозиди (44). Тези компоненти оказват мощна антиоксидантна активност (42, 43) и афинитет към никотиновите и мускаринови рецептори в церебралната кора (44). Последният механизъм е от особен интерес, тъй като се приема, че модулацията на холинергичната система играе важна роля в подобряването на когнитивната функция, особено при БА (45, 46).

***Ginkgo biloba L (Гинкго билоба)*** оказва благоприятен ефект върху когнитивно увреждане при БА (47). В проучване е установена статистически значима ефективност на растението Гинкго билоба при лечението на когнитивния дефицит на болни с БА (34, 48). В клинични изследвания е установено, че гинкго билоба подобрява симптомите и забавя прогресирането на БА (5). В Европа една от основните терапии за БА е екстрактът от Гинкго билоба. Гинкго билоба се използва като вазоактивна терапия при БА (49, 50). Гинкго билоба проявява няколко ефекта, които го правят обещаващ растителен продукт за лечение на БА (50-52) – притежава антиоксидантни свойства (52), измества метаболизма на (APP) в полза на неамилоидогенния път (53).

***Женшен (Panax Ginseng)***. Използва се коренът му като адаптоген. Изследвания показват, че женшенът подобрява мозъчната холинергична медиация и може да подобри психомоторната и когнитивна функция на болни от БА (54, 36). Жен-шенът съдържа сапонини, които по литературни данни усилват паметта (36).

Huperzine A е антихолинестеразен алкалоид, екстрахиран от растението *Lycoperodium serratum* (*Huperzia serrata* Thunb.) (55) и е използван в китайската народна медицина за лечение на травми, шизофрения и т.н. (52). Алкалоидът е мощен, обратим и селективен инхибитор на ензима ацетилхолинестераза, като активността му според изследователи е по-силна от тази на галантамина (56). Формите huperzine A и huperzine B имат сходен ефект, но различни нива на активност (huperzine A е около 10 пъти по-силен от huperzine B) (57, 58). Huperzine A се очертава като обещаващ кандидат за лечението на БА. Други потенциално благоприятни ефекти, които оказват при БА, включват модифициране на APP, намаляване на глутаматергичната медиация, др. Huperzine A е установено, че в клинични проучвания значително подобрява симптомите на БА и други форми на деменция (59, 60).

deficits, and has a good sedative effect in AD patients (35, 36). These effects have been observed with the use of a balm extract in the prevention and treatment of AD because of its ability to inhibit the acetylcholinesterase enzyme and its antioxidant activity (37, 38, 39).

***Salvia officinalis L (Salvia, sage)***. Studies show that salvia has antioxidant activity, improves cognitive function in patients with AD (5). It has been found by authors that it has a stimulating effect on cholinergic stimulation in AD patients (40).

Intimate mechanisms of action of the lemon balm and salvia in AD are associated with the monoterpenic aldehydes contained in their essential oils, polyphenol flavonoids (including rosmarinic acid) (41) and monoterpenic glycosides (44). These components have potent antioxidant activity (42, 43) and affinity for nicotine and muscarinic receptors in the cerebral cortex (44). The latter mechanism is of particular interest since it is assumed that the modulation of the cholinergic system plays an important role in improving cognitive function, especially in AD (45, 46).

***Ginkgo biloba (G. biloba)*** has a beneficial effect on cognitive impairment in AD (47). A statistically significant efficacy of the Ginkgo biloba plant in the cognitive deficit treatment of AD patients (34, 48) was found in a study. In clinical trials, ginkgo biloba has been shown to improve symptoms and slow the progression of AD (5). In Europe, one of the main therapies for AD is the Ginkgo biloba extract. Ginkgo biloba is used as a vasoactive therapy in AD (49, 50). Ginkgo biloba has several effects that make it a promising plant product for the treatment of AD (50-52) - has antioxidant properties (52), shifts the metabolism of (APP) in favor of the non-amyloidogenic pathway (53).

***Ginseng (Panax Ginseng)***. Its root is used as an adaptogen. Studies have shown that ginseng improves brain cholinergic mediation and can improve psychomotor and cognitive function in AD patients (54, 36). Ginseng contains saponins that, according to literary data, amplify memory (36).

Huperzine A is an anticholinesterase alkaloid extracted from *Lycoperodium serratum* (*Huperzia serrata* Thunb.) (55) and is used in Chinese folk medicine to treat traumas, schizophrenia, and others. (52). The alkaloid is a potent, reversible and selective inhibitor of the enzyme acetylcholinesterase, and its activity is stronger than that of galantamine (56). Both forms huperzine A and huperzine B have a similar effect but different levels of activity (huperzine A is about 10 times more potent than huperzine B) (57, 58). Huperzine A emerges as a promising candidate for AD treatment. Other potentially beneficial effects in AD include modulation of amyloid precursor protein (APP), reduction of glutamatergic mediation, Huperzine A has been shown to significantly improve the symptoms of AD and other forms of dementia in clinical trials (59, 60).

- *Алкалоид галантамин*, извлечен от видове кокиче (61, 55).
- *Glycyrrhiza glabra (Сладък корен)* (62).

Резултати от проучвания показват, че водният екстракт от сладък корен упражнява защитен ефект срещу апоптотична невронална клетъчна смърт, индуцирана от амилоид-бета пептид фрагменти (63, 36).

- *Curcuma longa L. Куркума*

Проучвания установяват, че куркуминът (полифенолно съединение, изолирано от коренището на растението куркума) оказва противовъзпалителни и антиоксидантни свойства и оказва ефект при БА (64, 65).

- *Rosmarinus officinalis (розмарин)*

Розмаринът съдържа естествени инхибитори на ензима COX-2: апигенин, карвакол, евгенол, олеанолова киселина, тимол и урсолова киселина и вероятно играе ролята на нестероидно противовъзпалително средство при БА. Розмаринът оказва антиоксидантна и противовъзпалителна активност (36, 66, 67).

- *Acorus calamus L. Блатен аир*

Блатният аир инхибира в проучвания ензима ацетилхолинестераза. В Индийската медицинската система Аюрведа, блатният аир е използван за лечение при загуба на паметта (54) и свързаните с нея симптоми. Блатният аир оказва и противовъзпалителни, антиоксидантни, антиспазматични, сърдечносъдови, хиполипидемични, имunosупресивни, антимикробни и др. ефекти (36).

- *Urtica dioica L. Обикновена коприва*

Установено е, че копривата съдържа вещества с естрогенна активност и повишава настроението при някои пациенти с БА (67, 68).

Бъдещи изследвания ще установят дали растенията могат да заемат достойно място при лечението на БА (69). Трябва да се извършат допълнителни проучвания, за да се установи ефектът на растения при БА и влиянието им върху контрола на когнитивното влошаване (22, 31, 70, 71). Хербалната медицина заема място в лечението и превенцията на БА (72).

## ПРЕВЕНЦИЯ НА РФ

Профилактиката има първостепенно значение при БА. Съществуват предположения, че някои промени в начина на живот, като умствено стимулиране и упражнения или здравословна диета, насърчаване на физическа и когнитивна активност, контрол на сърдечносъдовите рискови фактори, като: диабет, висок холестерол, хипертония и тютюнопушене (14), могат да предотвратяват БА, но няма адекватни доказателства, които да потвърждават тяхната ефективност.

ПРОГНОЗАТА на протичането на БА е трудно да се направи, тъй като продължителността на БА варира много при различните пациенти. БА се развива неопределено дълго време, преди да се прояви, и може да напредва с

- *Alkaloid galantamine* extracted from a type of snowdrop (61, 55).

- *Glycyrrhiza glabra (Sweet root, Licorice root)* (62).

Results of studies have shown that the aqueous extract of sweet root has a protective effect against apoptotic neuronal cell death induced by amyloid-beta peptide fragments (63, 36).

- *Curcuma longa L. (Turmeric)*

Studies have found that curcumin (a polyphenol compound isolated from the rhizome of the turmeric plant) has anti-inflammatory and antioxidant properties and has an effect on AD (64, 65).

- *Rosmarinus officinalis (Rosemary)*

Rosemary contains natural inhibitors of the COX-2 enzyme: apigenin, carvacol, eugenol, oleanolic acid, thymol and ursolic acid and probably plays the role of a non-steroidal anti-inflammatory agent in AD. Rosemary has antioxidant and anti-inflammatory activity (36, 66, 67).

- *Acorus calamus L. [Sweet flag, (Calamus, Flag root)]*

Sweet flag inhibits the enzyme of acetylcholinesterase in conducted studies. In Ayurveda – a traditional system of Indian medicine, the sweet flag is used to treat memory loss (54) and associated symptoms. The sweet flag has also anti-inflammatory, antioxidant, antispasmodic, cardiovascular hypolipidemic, immunosuppressive, antimicrobial and other effects (36).

- *Urtica dioica L. (Common nettle)*

Nettle has been found to contain substances with estrogenic activity and to increase mood in some patients with AD (67, 68).

Future research will determine whether plants can occupy a decent place in the treatment of AD (69). Further studies should be carried out to determine the effect of plants on AD and their impact on control of cognitive impairment (22, 31, 70, 71). Herbal medicine occupies a place in the treatment and prevention of AD (72).

## PREVENTION OF RISK FACTORS

Prophylaxis is of paramount importance for AD. There are suggestions that some lifestyle changes, such as mental stimulation and exercises or healthy diet, promoting physical and cognitive activity, control on the cardiovascular risk factors such as: diabetes, high cholesterol, hypertension and smoking (14) may prevent AD, but there is no adequate evidence to confirm their effectiveness.

THE PROGNOSIS of the course of AD is difficult to be done as the duration of AD varies greatly among patients. AD develops indefinitely before it occurs, and can progress for years without being diagnosed. The average life span after diagnosis is about seven years



години без да бъде диагностицирана. Средната продължителност на живота след диагностицирането ѝ е около седем години (73). По-малко от 3% от болните живеят повече от 14 години, след поставянето на диагнозата БА (74).

БА е водеща причина за инвалидност при възрастните хора. Честотата на БА варира от 1 до 4 % от населението на година (6).

## НАЧИН НА ЖИВОТ НА БОЛНИТЕ ОТ БА

Тъй като БА не може да се лекува ефективно и е дегенеративна, от голямо значение са грижите за болните. В повечето случаи те се поемат от съпруг или близък роднина (75). Болестта налага значителни социални, психологически, физически и финансови тежести върху грижещия се за болния. Важно значение има помощта у дома за пациентите. Съществен е приносът на организациите с нестопанска цел и доброволческите организации за грижите за пациенти, болни от БА (14).

Според изчисления ((доклад за 2010 г. на Международната федерация на асоциациите за болестта на Алцхаймер (Alzheimer's Disease International)), общите преки разходи за медицински и социални грижи, свързани с БА, в Европа възлизат на 135,04 милиарда щатски долара (14). Грижата за болните от БА засега играе съществена роля за продължителността на живота им.

## КНИГОПИС/REFERENCES

- Kim HG, Oh MS. Herbal medicines for the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des*, 2012;18(1):57-75.
- Evans DA et al. Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons. Higher than previously reported. *JAMA*, 1989;262(18):2551-2556
- Qui C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci*, 2009;11(2):111-128.
- Geldmacher DS, Whitehouse PJ. Differential diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology*, 1997;48(suppl 6): 2-9.
- Akhondzadeh S, Maleki J. Herbal medicine in the treatment of Psychiatric and Neurological disorders. *Iran J Psychiatry*, 2006;1(1):1-11.
- Akhondzadeh S, Abbasi SH. Herbal medicine in the treatment of Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2006;21(2):113-8.
- Blennow K, de Leon M, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet*, 2006;368:387-403.
- Болест на Alzheimer. MD; 01/12/2006 , <https://spisaniemd.bg/md-magazine/2006/12/bolest-na-alzheim>
- Bonin-Guillaume S et al. Impact économique de la démence (English: The economical impact of dementia). *La Presse Médicale*, 2005;34(1):35- 41.
- Meek PD et al. Economic considerations in Alzheimer's disease. // *Pharmacotherapy* 18 (2 Pt 2). 1998. c. 68- 73, 79- 82 .
- Blennow K, Winblad B, Andreasen H. Cerebrospinal fluid biomarkers as diagnostic tools in Alzheimer disease. Alpha-Plus Medical Communications Ltd., 2010; [www.alpha-plus.co.uk](http://www.alpha-plus.co.uk)
- Blennow K et al. Effect of immunotherapy with bapineuzumab on cerebrospinal fluid biomarker levels in patients with mild to moderate Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 2012;69(8):1002-10.
- Herukka SK et al. CSF Aβ42 and tau or phosphorylated tau and prediction of progressive mild cognitive impairment. *Neurology*, 2005;64:1294-7.
- European initiative on Alzheimer's disease and other dementias European Parliament resolution of 19 January 2011 on a European initiative on Alzheimer's disease and other dementias (2010/2084(INI)) <http://www.europarl.europa.eu>
- Sze CI et al. Loss of the presynaptic vesicle protein synaptophysin in hippocampus correlates with cognitive decline in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1997;56:933-944.
- Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress, *J Neurol Neurosurgery and Psychiatry*, 1999;66(2):137-47.
- Ламбев Ив. в кн.: Фармакология и токсикология. Медицина и физкултура, София, 2006, 59-63 (актуализация: 2012),18.
- Salloway SS et al. Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology*, 2004;63(4):651-7.
- Lilienfeld S. Galantamine – a novel cholinergic drug with a unique dual mode of action for the treatment of patients with Alzheimer's disease. *CNS Drug Rev*, 2002;8(2):159-76.

20. Ханджиева-Дърленска Т, Белчева В, Григоров Е. Галантамин – ефективен избор за симптоматично лечение на лека до умерено тежка деменция тип Алцхаймер. *Медицински преглед*, 2015;51(6):16-22.
21. Frankfort SV et al. Identification of responders and reactive domains to rivastigmine in Alzheimer's disease. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety*, 2007;16:545–51.
22. Crismon ML. Tacrine: first drug approved for Alzheimer's disease. *Ann Pharmacother*, 1994;28(6):744-51.
23. Dos Santos-Neto LL, de Vilhena Toledo MA, Medeiros-Souza P, De Souza GA. The use of herbal medicine in Alzheimer's disease—a systematic review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2006;3(4):441–445.
24. Новости за болестта на Alzheimer <https://spisaniemd.bg/md-magazine/2013/09/novosti-za-bolestta-na-alzheimer>, MD, 01/09/2013
25. Augelli-Szafran C. Gamma-secretase as a target for Alzheimer's disease therapy: Small molecule development. Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2013. Poster P4-294
26. Holmes CD et al. Long-term effects of Aβ42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial, *The Lancet*, 2008;372(9634):216–223.
27. Ross J. Sustained cognitive benefit in patients with mild cognitive impairment (MCI) upon prolonged treatment with CHF5074. Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2013. Oral Presentation: O3-06-5
28. Cerebrolysin, Кратка характеристика на продукта, <https://www.bda.bg>
29. Di Meco A et al. 12/15-Lipoxygenase Inhibition Reverses Cognitive Impairment, Brain Amyloidosis, and Tau Pathology by Stimulating Autophagy in Aged Triple Transgenic Mice. *Biological Psychiatry*, 2017;81(2):92-100.
30. [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)
31. Hogan D et al. Management of mild to moderate Alzheimer's disease and dementia. *Alzheimer's & Dementia*, 2007;3(4):355-384.
32. Kennedy DO, Scholey AB, Tildesley NTJ, Perry EK, Wesnes KA. Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of *Melissa officinalis* (lemon balm) *Pharmacol Biochem Behav*. 2002;72:953–64.
33. Kennedy DO et al. Modulation of mood and cognitive performance following administration of single doses of *Melissa officinalis* (Lemon balm) with human CNS nicotinic and muscarinic receptor binding properties. *Neuropsychopharmacology*, 2003;28:1871–81.
34. Ballard C, O'Brien J, Reichelt K, Perry E. Aromatherapy as a safe and effective treatment for the management of agitation in severe dementia: the results of a double blind, placebo controlled trial. *J Clin Psychiatr*, 2002;63:553–8.
35. Fu LM, Li JT. A Systematic Review of Single Chinese Herbs for Alzheimer's Disease Treatment. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011; Article ID 640284
36. Akhondzadeh S, Abbasi SH. Herbal medicine in the treatment of Alzheimer's disease, *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2006;21(2):113-8.
37. Singhal AK, Naithani V, Bagar OP. Medicinal plants with a potential to treat Alzheimer and associated symptoms. *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases*, 2012;2(2):84-91.
38. Perry EK, Pikerling AT, Wang WW, Houghton PJ, Perry NS. Medicinal plants and Alzheimer's disease: integrating ethnobotanical and contemporary scientific evidence. *J Altern Complement Med*, 1998;4:419-28.
39. Perry EK, Pikerling AT, Wang WW, Houghton PJ, Perry NS. Medicinal plants and Alzheimer's disease: from ethnobotany to phytotherapy. *J Pharmacol*, 1999;51:527-34.
40. Duarte MC, Rai M. *Therapeutic Medicinal Plants: From Lab to the Market*, CRC Press, 2015.
41. Hohmann J et al. Protective effects of the aerial parts of *Salvia officinalis*, *Melissa officinalis* and *Lavandula angustifolia* and their constituents against enzyme-dependent and enzyme independent lipid peroxidation. *Planta Med*, 1999;65:576–8.
42. Wake G et al. CNS acetylcholine receptor activity in European medicinal plants traditionally used to improve failing memory. *J Ethnopharmacol*, 2000;69(2):105–14.
43. Hirokawa S et al. Effect of Hachimi-jio-gan on scopolamine-induced memory impairment and on acetylcholine content in rat brain. *J Ethnopharmacol*, 1996;50(2):77–84.
44. Mölsä PK et al. Survival and cause of death in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Acta Neurologica Scandinavica*, 1986;74(2):103–107.
45. Mölsä PK et al. Long-term survival and predictors of mortality in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Acta Neurologica Scandinavica*, 1995;91(3):159–64.
46. The MetLife study of Alzheimer's disease: The caregiving experience. MetLife Mature Market Institute, August 2006.
47. Obulesu M, Rao DM. Effect of plant extracts on Alzheimer's disease: An insight into therapeutic avenues, *J Neurosci Rural Pract*, 2011;2(1):56–61.
48. Ramassamy C, Longpré F, Christen Y. Ginkgo biloba extract (EGb 761) in Alzheimer's disease: is there any evidence? *Current Alzheimer Research*, 2007;4(3):253–62.
49. Dharmananda S. Alzheimer's disease: treatment with Chinese herbs, 1996, <http://www.itmonline.org/arts/alzheimers.htm>
50. <http://www.herbal-supplement-resource.com>
51. <http://www.richters.com>
52. Jia H et al. Tenuigenin treatment decreases secretion of the Alzheimer's disease amyloid β-protein in cultured cells, *Neuroscience Letters*, 2004;367(1):123–8.
53. Man SC et al. Systematic review on the efficacy and safety of herbal medicines for Alzheimer's disease, *Journal of Alzheimer's Disease*, 2008;14(2):209–23.
54. Lannert H, Hoyer S. Intracerebroventricular administration of streptozotocin causes long-term diminutions in learning and memory abilities and in cerebral energy metabolism in adult rats. *Behav Neurosci* 1998;112:1199-208
55. Graham WV, Bonito-Oliva A, Sikmar TP. Update on Alzheimer's disease therapy and prevention strategies. *Annu Rev Med*, 2017;68:413-30.
56. Wong AH, Smith M, Boon HS. Herbal remedies in psychiatric practice. *Arch Gen Psychiatr*, 1998;55(11):1033–44.
57. <http://www.holistictherapypractice.com>
58. Reddy KY, Lakshmi SM, Kumar AS. Review on effect of natural memory enhancing drugs on dementia *Int J Phytopharmacol*, 2010;1(1):1-7.

59. Zhang RW, Tang XC, Han YY. Drug evaluation of huperzine A in the treatment of senile memory disorders. *Zhongguo Yao Li Xue Bao*, 1991;12:250-2. [article in Chinese]
60. Xu SS, Gao ZX, Weng Z. Efficacy of tablet huperzine-A on memory, cognition, and behavior in Alzheimer's disease. *Zhongguo, Y* 69: 105-14.
61. Bores GM et al., Pharmacological evaluation of novel Alzheimer's disease therapeutics: Acetylcholinesterase inhibitors related to galanthamine. *J Pharmacol Exp Ther*, 1996;277(2):728-38.
62. Ahn JY, Kim S, Sung EJ, Ha TY. Effect of licorice (*Glycyrrhiza uralensis fisch*) on amyloid- $\beta$ -induced neurotoxicity in PC12 cells. *Food Sci Biotechnol*, 2010;19(5):1391-5.
63. Huang X, Wang Y, Ren K. Protective Effects of Liquiritin on the Brain of Rats with Alzheimer's Disease. *West Indian Med J*, 2015;64(5):468-472.
64. <http://www.naturalremediescenter.com>
65. Elias EJ, Anil S, Ahmad S, Daud A. Colon targeted curcumin delivery using guar gum. *Nat Prod Commun*, 2010;5(6):915-8.
66. <http://www.associatedcontent.com>
67. <http://www.livestrong.com>
68. Dasmalchi K, Dorman D, Vuorela H, Hultunen R. Plants as Potential Sources for Drug Development against Alzheimer's Disease. *Int J Biomed Pharm Sci*, 2007;1:83-104
69. Yang G, Wang Y, Tian J, Liu JP. Huperzine A for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *PLoS One*, 2013;8(9):e74916.
70. Mulkens A, Stephanou E, Kapetenadis I. Heterosides a genines volatiles dans les feuilles de *Melissa officinalis* L. (Lamiaceae) *Pharm Acta Helv*, 1985;60:276-8.
71. Mantle D, Eddeb F, Pickering AT. Comparison of relative antioxidant activities of British medicinal plant species in vitro. *J Ethnopharmacol*, 2000;72:47-51.
72. Kim HG, Oh MS. Herbal medicines for the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des*, 2012;18(1):57-75
73. Thompson CA et al. Systematic review of information and support interventions for caregivers of people with dementia. *BMC Geriatr*, 2007;7:18.
74. Schneider J et al. EURO CARE: a cross-national study of co-resident spouse carers for people with Alzheimer's disease: I—Factors associated with carer burden. *Int J Geriatr Psychiatry*, 1999;14(8):651-61.
75. Murray, J et al. EURO CARE: a cross-national study of co-resident spouse carers for people with Alzheimer's disease: II—A qualitative analysis of the experience of caregiving. *Int J Geriatr Psychiatry*, 1999;14(8):662-7.

**Адрес за кореспонденция:**

Доц. д-р Илиана Янева, дм  
 Национален център по общественото здраве и анализи  
 бул. „акад. Иван Гешов“, София 1314  
 Email: [i.yaneva@ncpha.government.bg](mailto:i.yaneva@ncpha.government.bg)

**Address for correspondence:**

Assoc. Prof. Dr. Iliana Yaneva, PhD  
 National Center of Public Health and Analyses  
 „Acad. Ivan Geshov“ boul., Sofia 1314, Bulgaria  
 Email: [i.yaneva@ncpha.government.bg](mailto:i.yaneva@ncpha.government.bg)

## ИЗСЛЕДВАНЕ НА ФАКТОРИ ЗА ЗДРАВЕ И ДЪЛГОЛЕТИЕ НА НАСЕЛЕНИЕ В БЪЛГАРИЯ

Игнат Игнатов

Научноизследователски център  
по медицинска биофизика

### РЕЗЮМЕ

*Целта на настоящата публикация е проучване на фактори, допринасящи за здраве и дълголетие, сред дълголетници<sup>4</sup> и столетници<sup>5</sup> и техни братя и сестри от от 6 общини в областите Ловеч, Плевен и Пловдив (2012-2017 г.) и - от община Смолян (2018 г.).*

*Използваните методи са документален, социологичен – полуструктурирано колективно интервю с респондентите, проведено „лице в лице“; биофизични методи; химични методи, статистически методи.*

*Изследвани са характеристики на употребяваната от населението планинска изворна вода в с. Момчилковци от различни извори. Този район от България е с надморска височина 1000 м над морското ниво. Изследван е локалният екстремум при  $\lambda^6 = 8,95 \mu\text{m}$  на планинска вода от с. Момчилковци. Локалният екстремум при  $\lambda$  е показател за запазване на енергията между водни молекули при хора, които живеят близо до планински извори. Използвани са и НЕС<sup>7</sup>- и ДНЕС<sup>8</sup>-методи за извършване на спектрален анализ на вода от планински извори в с. Момчилковци (1). Като фактор за оценка са измервани стойностите на средна енергия на водородни връзки ( $\Delta E_{\text{H...O}}$ ) между водните молекули.*

**Резултати:** Средната продължителност на живота на респондентите от проучването, проведено с дълголетници и столетници и техните братя и сестри в община Смолян, е 93.7 г., много близка до резултатите от проучването с респондентите от 6-те общини в областите Ловеч, Плевен и Пловдив, които живеят в планините - 94.1 г. Най-възрастният човек в община Смолян е на 103 г. Средната продължителност на живота на братята и сестрите на дълголетниците и столетниците, живеещи в община Смолян, е 76.7 г., спрямо 88,5 г. - на проучваните братя и сестри на дълголетници и столетници от 6 общини в областите Ловеч, Плевен и Пловдив. Наблюдава се по-голяма средна продължителност на живота на проучваните дълголетници и столетници от 6-те общини в областите Ловеч, Плевен и Пловдив, които живеят в планинските райони - 94.1 г., в сравнение с тази - на живеещите в равнинните райони на тези области - 90.6 г.

4 Дълголетниците са лица на възраст 90-99г. по смисъла на това проучване

5 Столетниците са лица на възраст  $\geq 100$ г. по смисъла на това проучване

6 Дължина на вълната

7 Неравновесен енергиен спектър

8 Диференциален неравновесен енергиен спектър

## RESEARCH OF THE FACTORS OF HEALTH AND LONGEVITY FOR THE POPULATION IN BULGARIA

Ignat Ignatov

Scientific Research Center  
of Medical Biophysics

### ABSTRACT

*The aim of actual publication is the study of factors for health and longevity for long living people<sup>4</sup> and centenarians<sup>5</sup> and their brothers and sisters in 6 municipalities in the regions Lovech, Pleven and Plovdiv (2012-2017) and in municipality Smolyan (2018).*

*The applied methods are documental, sociological – semi-structured collective interview “face to face“, biophysical, chemical and statistical methods.*

*There were studied the parameters of spring mountain water. There were presented the results from village of Momchilovtsi, Smolyan Municipality. This region is with attitude above sea level 1000 m. There was studied the local extremum at  $\lambda^6 = 8,95 \mu\text{m}$  of the spring mountain water from village of Momchilovtsi. The local extremum at  $\lambda = 8,95 \mu\text{m}$  is indicator for preservation of the energy among water molecules for the people, who are in good health status. This extremum is decreasing for the people with oncologic diseases. There were executed NES<sup>7</sup>-DNES<sup>8</sup> - methods for spectral analysis of spring mountain sources (1). As factor were measured the valued of middle energy of hydrogen bonds ( $\Delta E_{\text{H...O}}$ ) among water molecules.*

**The results** show that the average lifespan of respondents conducted with long living people and centenarians in Municipality of Smolyan is 93.7. This is near the results of the long living people in 6 municipalities in the regions Lovech, Pleven and Plovdiv, where people are living in mountains - 94.1 years. The oldest person in Smolyan Municipality is 103 years old. The average lifespan of the brothers and sisters of long-living people and centenarians in Smolyan Municipality is 76.7 years versus 88,5 years in 6 municipalities in the regions Lovech, Pleven and Plovdiv. There is a higher average life expectancy of the studied long-living people and centenarians from the six municipalities in the districts of Lovech, Pleven and Plovdiv. The average lifespan of long lived people and centenarians in mountain areas is 94.1 years. For the average lifespan of long living people in plain areas the result is 90.6 years.

*It is found that the rate of aging increases with time, and that the number of long-living people and centenarians is decreasing with age. The interrelation between the number*

4 The long living people are of age between 90-99 years in the aim of this study

5 The centenarians are people of age  $\geq 100$  years in the aim of this study

6 Wave length

7 Nonequilibrium Energy Spectrum (NES)

8 Differential Nonequilibrium Energy Spectrum (DNES)

Установява се, че степента на стареене се увеличава с времето и броят на дълголетниците и столетниците намалява с възрастта. Зависимостта между броя на дълголетниците и столетниците в Община Смолян и годините на възрастта им е близка до експоненциална.

**Изводи:** Планинската вода и киселото мляко са част от факторите за дълголетие на населението от община Смолян. Те и местната храна съдържат микроелементите – калций (Ca), магнезий (Mg), калий (K), натрий (Na), манган (Mn) и цинк (Zn), които са едни от факторите, допринасящи за дълголетие.

**Ключови думи:** дълголетие, планинска вода, кисело мляко, фактори за дълголетие

## ВЪВЕДЕНИЕ

През 1910 г. в България живеят 2067 столетници от 4337513 жители общо за България (477 столетници на милион души население). В началото на ХХ-ти век българският учен Стамен Григоров открива специфичната *Lactobacillus* bacteria, която е свързана с ферментацията на българското кисело мляко. Заинтересован от откритието на С. Григоров, нобеловият лауреат Иля Мечников отбелязва, че в България живеят най-много хора над 100 г., в сравнение със столетниците от 36 държави. Той счита, че това е свързано с употребата на българско кисело мляко от населението в България. Според И. Мечников стареенето се дължи на гниещи микроби в дебелото черво. Ферментацията на кисело мляко с млечнокисели бактерии потиска растежа на токсични бактерии, тъй като при ферментацията се получава рН (4.4). И. Мечников съобщава, че ферментиралото кисело мляко „изчиства“ червата от отрови, намалява рН и потиска растежа на токсични бактерии. В началото на ХХ-ти век И. Мечников популяризира българското кисело мляко.

Киселото мляко оказва пробиотични ефекти в храносмилателната система на основата на *Lactobacillus bulgaricus*. *Lactobacillus bulgaricus* е изключително адаптивна бактерия (2). Част от функциите на чревната лигавична бариера се формират от обща мукозна имунна система, която осигурява комуникация между различните мукозни повърхности на тялото. Червата с балансирана микрофлора са от основно значение за статуса на имунната система. Използването на пробиотици и пребиотици активира имунната система (3). Изследване посочва оказване на противозапалителни ефекти на *Lactobacillus bulgaricus* при 35 хоспитализирани пациенти (на 74 годишна възраст), които приемат антибиотици (4). Възпалителните заболявания са част от процеса на стареене. Българското кисело мляко оказва противовъзпалителен ефект и допринася за дълголетие на населението (5). Изследване на български екип установява наличие на антимикробни ефекти на българското кисело мляко.

*Lactobacillus bulgaricus* BB18 и *Enterococcus faecium* продуцират два нови бактериоцина. Двата бактериоцина са

of Bulgarian long living people and centenarians in the mountainous municipality of Smolyan and their age is close to exponential.

**The conclusions** of this research show in the report that mountain water and yoghurt are part of secret of longevity. Both they and natural food contain trace elements – Calcium (Ca), Magnesium (Mg), Potassium (K), Sodium (Na), Manganese (Mn), Zinc (Zn). The author shows that in Smolyan Municipality, Rhodope Mountain there is balance between oxidant and antioxidant activity in the human organism of the people, who are living here.

**Key words:** longevity, mountain water, yoghurt, factors of longevity, oxidants/antioxidants

## INTRODUCTION

In 1910 in Bulgaria lived 2067 centenarians from 4,337,513 inhabitants in total for Bulgaria (477 centenarians per million population). In the early 1900s, the Bulgarian scientist Stamen Grigorov found the specific *Lactobacillus* bacteria responsible for Bulgarian yogurt fermentation. Interested in Grigorov's discoveries, the Nobel prize-winning, Russian scientist, Ilya Mechnikov, noted that more people lived to the age of 100 in Bulgaria than in any of the 36 other countries he had studied. He directly linked this to Bulgaria's consumption of yogurt. According to Metchnikoff, aging is promoted by putrefactive microbes in the large bowel. He knew that milk fermented with lactic acid bacteria inhibits the growth of toxic bacteria, because of the low pH (4.4) produced from lactose fermentation. Metchnikoff proposed that fermented milk would "seed" the intestine with lactic acid bacteria, decrease intestinal pH, and suppress growth of toxic bacteria. In the early 1900s, Mechnikov worked to popularize yogurt as a foodstuff throughout Europe.

Yoghurt has probiotic effects in the digestive system based on *Lactobacillus bulgaricus*. *Lactobacillus bulgaricus* is very adaptive (2). Part of the intestinal mucosal barrier function is formed by a common mucosal immune system which provides communication between the different mucosal surfaces of the body. The intestinal colonisation with a balanced microflora is of main importance for the correct development of the immune system. The use of probiotics or prebiotics to correct this imbalance and modulate the immune activity. (3). The research shows anti inflammatory effects of *Lactobacillus bulgaricus* on 35 hospital patients (mean age 74) taking antibiotics (4). The inflammations are part of aging process. Bulgarian yoghurt influences decreasing inflammations with anti aging effect (5). Research of Bulgarian team shows the antimicrobial effects of Bulgarian yogurt.

*Lactobacillus bulgaricus* BB18 and *E. faecium* produce two novel bacteriocins highly similar to the pediocin-like non-antibiotics. The two bacteriocins are potential antimicrobial agents and, in conjunction with their

потенциални антимикробни агенти и допринасят за положителния ефект на киселото мляко върху равновесието на чревната микрофлора. *Lact. bulgaricus* BB18 (*bulgaricin* BB18) инхибира развитието на *Helicobacter pylori* (6). Българското кисело мляко оказва антибиотичен ефект (7).

Водата е основното вещество на живота.

Човешкото тяло съдържа от 48 до 54% вода при възрастни хора. С остаряването процентът на водата в човешкото тяло намалява. Качеството на водата е съществен фактор в настоящето проучване (8, 9). Водата е съставна част на физиологичните течности в организма и играе важна роля като вътрешна среда, в която протичат биохимични процеси с участието на ензими и хранителни вещества. Водата е основен фактор за метаболитните процеси и остаряването (10). По-ранни изследвания показват ролята на водата - структура, изотопен състав и физико-химични свойства (pH, температура), за растежа и разпространението на прокариоти и еукариоти с различен изотопен състав (1, 11). Тези фактори и структурата на водата са от голямо значение за биофизични изследвания. Особеностите на химичната структура на водните молекули създават преимуществени условия за образуването на електростатични междумолекулни ван дер Валс, дипол-дипол сили и донорно-акцепторни взаимодействия с трансфер на заряди между H- и O-атоми във водни молекули като се образуват от тях водни кластери по формулата  $(H_2O)_n$ , където n варира от 3 до 50 единици (12). Структурата на кластерите с водни молекули при  $\lambda = 8,95 \mu\text{m}$  с изворна планинска вода оказват съществена роля при протичането на биохимичните процеси в човешкия организъм. Село Момчиловци е разположено на 1200 м надморското ниво. Изследвани са негови жители – дълголетници и столетници и техни братя и сестри. На това надморско ниво се наблюдават по-голям процент водни кластери при  $\lambda = 8,95 \mu\text{m}$ . Наблюдава се процес на „изчистване“ на водата под формата на изворна и размразена вода, които се употребяват в райони на страната, в които живеят дълголетници и столетници. Когато хората живеят на 800-1000 м над морското ниво се наблюдава увеличаване на броя на еритроцитите. Така например по данни на автори (13) хемоглобинът (Hb), пакетираният клетъчен обем (PCV), червените кръвни клетки (RBC), средният обем на еритроцита (MCV), средната концентрация на хемоглобина в еритроцитите (MCHC) са измерени при 942 здрави възрастни лица (491 жени и 451 мъже) на 5 надморски височини: 0, 1000, 1860, 2220, и 2670 м. На проучваните лица са проведени клиниколабораторни изследвания и са установени ниски нива на трансферина. От морското ниво до 1860 м надморска височина се наблюдава увеличаване на броя на червените кръвни клетки (RBC) (13).

Реактивните кислородни видове (ROS) са високореактивни молекули, които рушат клетъчните структури. Промяната на баланса между оксиданти и антиоксиданти в полза на окислителите се нарича „оксидативен стрес“. В човешкия организъм съществуват антиоксидантни системи, които включват ензимни и неензимни антиок-

producers, may have use in applications to contribute a positive effect on the balance of intestinal microflora. Furthermore, bulgaricin BB18 strongly inhibits *Helicobacter pylori*. (6). There is antibiotic resistances in Bulgarian Yogurt (7).

Water is the main substance of life.

The human body is composed from 48 to 54% of water for adult people. With aging, the percentage of water in the human body decreases. Hence, the factor of water quality is the essential factor for the research (8,9). Water is present in the composition of the physiological fluids in the body and plays an important role as an inner environment in which the vital biochemical processes involving enzymes and nutrients take place. Water is the main factor for metabolic processes and aging (10). Earlier studies conducted by us have demonstrated the role of water, its structure, isotopic composition and physico-chemical properties (pH, temperature) in the growth and proliferation of prokaryotes and eukaryotes in water with different isotopic content (1,11). These factors and the structure of water are of great importance in biophysical studies. The peculiarities of chemical structure of  $H_2O$  molecule create favorable conditions for formation of electrostatic intermolecular van der Waals, dipole-dipole forces and donor-acceptor interactions with transfer of charges between H-atom and O-atoms in  $H_2O$  molecules, binding them into water associates (clusters) with the general formula  $(H_2O)_n$  where n varies from 3 to 50 units (12). The structuring clusters with water molecules at  $\lambda = 8,95 \mu\text{m}$  with drinking of mountain water has important role for biochemical process. The basic village Momchilovtsi of the research is with 1200 m attitude above sea level. Of this level has more water clusters at  $\lambda = 8,95 \mu\text{m}$ . There is process of cleaning of water in spring and melt water is part of the life of the areas with long living people and centenarians. When the people are living of the attitude above sea level more than 800-1000 m there is increasing of number of erythrocytes (13). Hemoglobin (Hb), packed cell volume (PCV), red blood cells (RBCs), mean cell volume (MCV), and mean cell hemoglobin concentration (MCHC) were measured by a single operator in a single laboratory by means of an electronic particle counter in 942 healthy adults (491 females and 451 males) residing at five altitudes: 0, 1000, 1860, 2220, and 2670 meters above sea level. The subjects were carefully screened clinically, and subjects with low transferrin saturation ( $< 15\%$ ) were excluded. In both sexes there was a differential behavior as a function of altitude, of Hb and PCV on the one hand, and number of RBCs on the other. The findings suggest the presence of two sequential mechanisms of adaptation to progressively lower atmosphere oxygen pressure: One operating from sea level to 1860 meters, which leads to a progressively increasing number of relatively microcytic RBC (13).

Reactive oxygen species (ROS) are highly reactive molecules and can damage cell structures. The shift in the balance between oxidants and antioxidants in favor of oxidants is termed “oxidative stress.” In human organism there are antioxidant systems, which include enzymatic

сиданти, които блокират опасните ROS. Оксидативният стрес е резултат на различни заболявания и патологични състояния – рак, атеросклероза, диабет, неврози, исхемия, респираторни заболявания и др.

Целта на настоящето проучване е изследване на 477 лица – дълголетници и столетници, и техни братя и сестри (415 - са от 6 общини в областите Ловеч, Плевен и Пловдив (2012-2017) и 62- са от община Смолян (2018), за установяване на фактори, допринасящи за здраве и дълголетие.

Братята и сестрите имат същата наследственост, но живеят при други условия на живот.

## МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

### 1. Социологичен метод.

Проведено е еднократно колективно полуструктурирано интервю „лице в лице“ с 415 български столетници и дълголетници и техни братя и сестри от 6 общини в областите Ловеч, Плевен и Пловдив (2012-2017) и – с 62-ма дълголетници и столетници и техни братя и сестри от община Смолян (2018). Общият брой на участниците в проучването е 477. Задавани са въпроси относно тяхната наследственост, телесно тегло, здравословен статус, тютюнопушене, физическа активност, употреба на вода.

### 2. Биофизични методи

#### НЕС и ДНЕС спектрални анализи

С използването на НЕС–метод е направен спектрален анализ на вода от планински извор Аязмото-с.Момчиловци в Община Смолян. Химичният състав на водата е изследван в лабораторията на Евротест контрол.

Приборът за НЕС и ДНЕС е разработен от проф. А. Антонов и се базира на оптичен принцип. В това изследване се използва херметична камера за изпарение на водни капки при постоянна температура (+22–24°C). Водните капки се поставят върху водоустойчива прозрачна подложка, която се състои от майлар и стъклена платка. Светлината е монохроматична с филтър за жълт цвят с  $\lambda=580\pm 7$  nm. Приборът измерва ъгъла на омокряне на водни капки от 72,3° до 0°. Спектърът на водородните връзки е в интервала -0.08 - -0.1387 e V или  $\lambda=8.9-13.8$   $\mu\text{m}$ . Използва се специална компютърна програма. Основен критерий за оценка е средната енергия ( $\Delta E_{\text{H...O}}$ ) на водородните връзки O...H между водните молекули в кръвен серум.

3. *Химически методи* – изследван е химичен състав на вода от извори в с.Момчиловци

4. *Документален метод* – проучена е информация от интернет, публикации, монографии по темата.

and nonenzymatic antioxidants that are usually effective in blocking harmful effects of ROS. Oxidative stress is result of different diseases and pathological conditions – cancer, atherosclerosis, diabetes, hypertension, ischemia/perfusion, acute respiratory distress syndrome etc.

The purpose of the present paper is the study of 477 persons - long-lived people and centenarians and their brothers and sisters (415 - from 6 municipalities in Lovech, Pleven and Plovdiv districts (2012-2017) and 62 - from Smolyan municipality (2018) to identify the factors contributing to health and longevity.

Brothers and sisters have the same heredity, but live in other living conditions.

## MATERIAL AND METHODS

### 1. Sociological method

There was performed collective half structuring interview “face to face“ with 415 Bulgarian long living people and centenarians and their brothers and sisters in 6 Bulgarian Municipalities in regions Lovech, Pleven and Plovdiv (2012-2017) and with 62 in Smolyan Municipality (2018). The common number of participants is 477. The questions are for their heredity, body weight, health status, tobacco smoking, physical activity and consumption of water

### 2. Biophysical methods

#### NES and DNES Spectral Analysis

Using the NES method, a spectral analysis of water from the mountain spring Ayazmoto - village of Momchilovtsi, Smolyan Municipality, was made. The chemical composition of water has been investigated in the laboratory of Eurotest-Control.

The device for DNES was made from A. Antonov on an optical principle. In this study was used a hermetic camera for evaporation of water drops under stable temperature (+22–24° C) conditions. The water drops are placed on a water-proof transparent pad, which consists of thin maylar folio and a glass plate. The light is monochromatic with filter for yellow color with wavelength  $\lambda= 580\pm 7$  nm. The device measures the angle of evaporation of water drops from 72,3° to 0°. The spectrum of hydrogen bonds among H<sub>2</sub>O molecules was measured in the range of -0.08–-0.1387 e V or  $\lambda= 8.9-13.8$   $\mu\text{m}$  using a specially designed computer program. The main estimation criterion in these studies was the average energy ( $\Delta E_{\text{H...O}}$ ) of hydrogen O...H-bonds between H<sub>2</sub>O molecules in human blood serum.

3. *Chemical methods* – research of chemical composition of spring mountain water from source of village of Momchilovtsi

4. *Documental method* – there was the information in Google Scholar, Scopus, publications and monographs on the topic

### 5. Статистически анализ на експерименталните данни

Статистическият анализ на експерименталните данни е извършен със статистически пакет STATISTISA 6.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза е прието  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

Представени са резултати от изследването на 62-ма дълголетници и столетници и техните братя и сестри от община Смолян (2018г) и - от проучването на дълголетници и столетници (121 човека) от 6 общини в областите Ловеч, Плевен и Пловдив и с техни братя и сестри (294 човека), (2012 -2017г). Средната възраст на дълголетниците и столетниците, които живеят в планините е 94.1 г. Средната възраст на дълголетниците и столетниците, живеещи в равнините е 90.6 г. Най-възрастните хора, живеещи в планините, са на 104 г., а – живеещите в равнинните части - на 97 г. Средната продължителност на живота на братята и сестрите на дълголетниците и столетниците, живеещи в планините, е 88.5 г. За братята и сестрите на дълголетниците и столетниците, които живеят в равнините, средната възраст е 86.4 г. Разликата в разстояние в км, между планинските и равнинните места е 50-70 км. Разликата в км касае характеристиките на водата и въздуха. По-голяма е средната продължителност на живота на проучваните дълголетници и столетници от 6 общини в областите Ловеч, Плевен и Пловдив, които живеят в планинските райони - 94.1 г , в сравнение с тази на живеещите в равнинните райони - 90.6 г.

Средната продължителност на живота на респондентите от проучването, проведено с дълголетници и столетници и техните братя и сестри от община Смолян, е 93.7 г., много близка до резултатите от проучването с респондентите от 6-те общини в областите Ловеч, Плевен и Пловдив (средната възраст на дълголетниците и столетниците, които живеят в планините е 94.1 г., а средната продължителност на живота на техните братя и сестри, е 88.5 г.). Най-възрастният човек в община Смолян е на 103 г. Средната продължителност на живота на братята и сестрите на дълголетниците и столетниците, живеещи в община Смолян е 76.7 г., спрямо 88,5г. - на проучваните братя и сестри на дълголетници и столетници от 6-те общини в областите Ловеч, Плевен и Пловдив.

От фигура 1 се установява, че степента на стареене се увеличава с времето и броят на дълголетниците и столетниците намалява с възрастта. Зависимостта между броя на дълголетниците и столетниците в Община Смолян и годините на възрастта им е близка до експоненциална.

### 5. Statistical Processing of Experimental Data

Statistical processing of experimental data was performed using the statistical package STATISTICA 6 using the Student's t- criterion (at  $p < 0.05$ ).

## RESULTS AND DISCUSSION

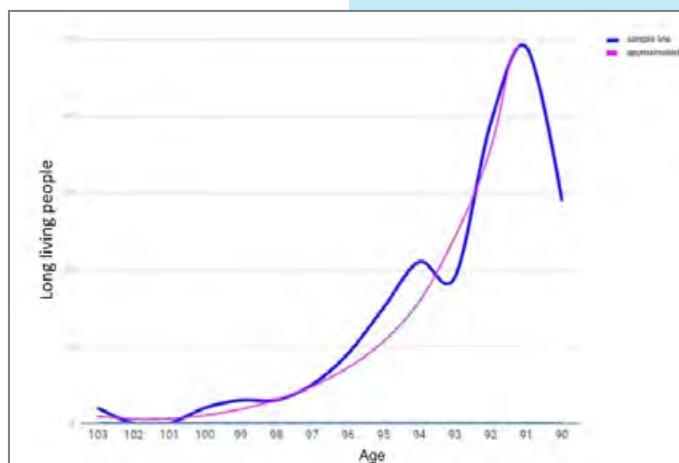
Results of the study of 62 long-lived and centenarians and their brothers and sisters from the municipality of Smolyan (2018) and In frames of the research were included 121 long living people from Bulgaria over 90 years of age have been studied together with their 294 siblings. The average lifespan of long lived people and centenarians in mountain areas is 94.1 years. For the average lifespan of long living people in plain areas the result is 90.6 years. The most adult person from mountain areas is 104 years old and for plain areas is 97 years old. For the brothers and sisters of long living people from mountain areas the average lifespan is 88.5 years. For the brothers and sisters of long live people from plain areas the average lifespan is 86.4 years. The difference in life expectancy of the two groups of people is reliable and is at  $p < 0,05$ , Student's test. There are distances of no more than 50-70 km between these places and the only difference is mountain water and air.

The average lifespan of the long living people in the project in Smolyan municipality is 93.7 years. The oldest person is 103 years old. The lifespan of their siblings is 76.7 years. For the average lifespan of long living people in plain areas from other municipalities the result is 90.6 years. The difference of  $93.7-90.6=3.1$  years is essential and the project shows the reasons. There have been 40155 residents in Smolyan municipality and 196 of them were born before 1928.

Figure 1 shows the interrelation between the year of birth of long lived people (age) and their number (Smolyan municipality, Bulgaria). The dependence between the number of the long-lived people and centenarians in Smolyan Municipality and the years of their age is close to exponential.



**Фигура 1.**  
Зависимост между  
възрастта на дълголет-  
ниците и техния брой в  
Община Смолян.



**Figure 1.**  
Interrelation between  
the year of birth of long  
living people (age) and  
their number in Smolyan  
municipality, Rhodope  
Mountains, Bulgaria.

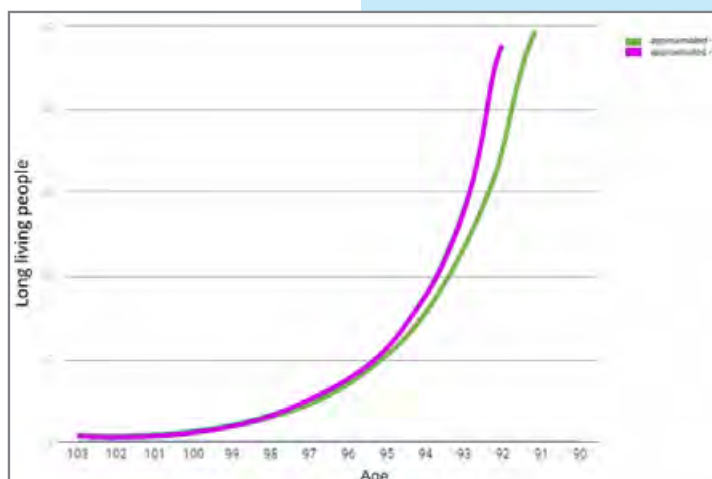
Според настоящето проучване над 90% от дълголетниците и столетниците в Община Смолян са в отличен здравен статус. Хаджихристов дава данни, че повече от 70% имат наследственост, както и от данните на авторите се вижда, че са повече от 80%. От изследването в 6 общини от регионите Ловеч, Плевен и Пловдив, България този процент е 40.

На Фигура 2 е представен сравнителен анализ между броя на дълголетниците и столетниците и тяхната възраст в Община Смолян (крива В, виолетово) и в планинска община на област Ловеч (крива А, зелен). Двете общини са с население между 20- и 40000 жители.

The research shows that more than 90% of long living people and centenarians in Smolyan Municipality are in excellent health status. Hadzhihristev gives data that more than 70% have heredity and from the data of the authors more than 80%. From the research in 6 municipalities from the regions Lovech, Pleven and Plovdiv, Bulgaria this percent is 40.

On Figure 2 is given comparative analysis between the number of long-livers and centenarians, and their age in municipality of Smolyan (curve B, violet color) compared with another mountain municipality in the region of Lovech (curve A, green color). The two municipalities are populated with between 20 000 and 40 000 people.

**Фигура 2.**  
Сравнителен анализ  
между броя на  
дълголетниците  
и столетниците и  
годините на възрастта  
им в Община Смолян  
(крива В, виолет)  
и в планинска община на  
област Ловеч  
(крива А, зелен)



**Figure 2.**  
Comparative analysis  
between the number  
of long-livers and  
centenarians, and their  
age in Municipality of  
Smolyan, Rhodope  
Mountains  
(curve B, violet color)  
compared with another  
mountain municipality in  
the region of Lovech  
(curve A, green color).

Наклонът на графиката за дълголетниците от Община Смолян е по-малък, отколкото този на дълголетниците и столетниците в планинската община на област Ловеч. Това е доказателство за по-малък брой грешки при репликацията на ДНК (14). Методът за оценка е създаден от И.Игнатов и О.Мосин (15). Авторите предполагат, че с тази разлика може да се докажат промени в ген SHC (16) за дълголетниците от община Смолян в планината Родопи.

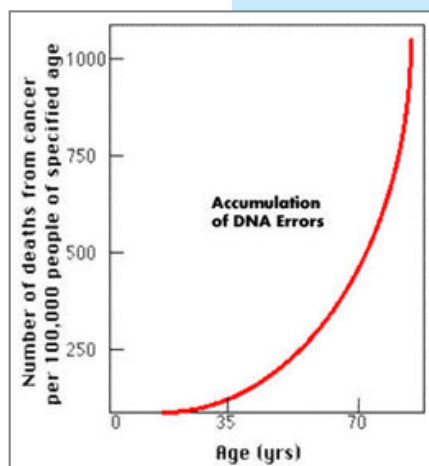
През 1963 г. L. Orgel публикува данни, от които се установява, че процесът на остаряване е свързан със синтеза

The slope of the chart for long-living people in municipality of Smolyan is lesser than the one for the other mountain municipality in the region of Lovech. That is a proof for a decrease in error rate in DNA replication. It is defined by approximately 40 % higher percentage of heritable long-living people and by the environmental factors (14). The estimation method was created by (15). The author suggests that changes can be proven in gene SHC (16) for the long living people in Municipality of Smolyan, Rhodope Mountains.

It was shown in Figure 3 that the rate of aging increases with time. In 1963 L. Orgel showed that the aging process

на абнормно количество на плазмените протеини (17). Фигура 3 представя резултатите на L. Orgel, за зависимост между възрастта и броя на болните от рак пациенти.

is associated with the synthesis of abnormal proteins (17). Figure 3 shows L. Orgel's results on the interrelation between age and number of cancer patients.



**Фигура 3.**  
Зависимост между възрастта и броя на раково болни (17).

**Figure 3.**  
Interrelation between age and the number of cancer patients (Orgel, 1963).

Натрупването на грешки при пресинтеза на абнормно количество на плазмените протеини с възрастта е експоненциална. При клетките на възрастни хора се намаляват нивата на транскрипция на информация от ДНК към РНК. Така вероятността за рак нараства с времето. Зависимостта между броя на българските дълголетници и столетници от планинската община Смолян и тяхната възраст е близка до експоненциална.

The accumulation of errors in synthesis of abnormal proteins increases exponentially over time with age. Cells taken from elderly people show the reduced levels of transcription or transmission of information from DNA to RNA. Therefore, the probability of cancer increases with age. The interrelation between the number of Bulgarian long living people and centenarians in the mountainous municipality of Smolyan and their age is close to exponential.

Ето някои данни от България за 2018 година.

Here are submitted the data for Bulgaria since 2018:

- Област Варна – 44 столетници на 1 милион души население, равнинен и морски район;
- Област Плевен – 78 столетници на 1 милион души население, равнинен район;
- Община Смолян – 172 столетници на 1 милион души население, планински район;
- България – 35 столетници на 1 милион души население.

- Varna district – centenarians 44 per 1 million of inhabitants, plain and sea regions;
- Pleven district – centenarians 78 per 1 million of inhabitants, plain regions;
- Smolyan municipality – centenarians 172 per 1 million of inhabitants, hills and mountainous regions;
- Bulgaria – centenarians 35 per 1 million of inhabitants.

Аналогична е ситуацията в Руския север с по-голям брой столетници на милион души население. Според Бардишев хората, които живеят в Руския север – якути, алтайци и буряти пият вода, получена след размразяване на ледове. Кавказките извори са с температура 8–10°C. Явлението се обяснява с това, че размразената вода съдържа по-нисък процент деутерий и оказва положителен ефект върху клетки и тъкани в организма (18). Размразената вода в Русия се счита за добро народно средство за повишаване на физическата активност на човешкото тяло, което повишава жизнеността на организма и има благоприятен ефект върху метаболизма (18). В света популярните източници на разтопената ледена вода са от Австрия, Швейцария, Канада, Норвегия, остров, Чили и Аляска. Авторът Игнатов е извършил изследването на топенето на ледниците от Швейцария и Чили.

Analogous situation is observed in the Russian North. According to G. Berdishev, people inhabiting the Russian North – the Yakuts and the Altaians as well as the Buryats, drink mountain water obtained after the melting of ice. Altai and Buryat, . Caucasus water sources are known as moderately warm, with temperatures of 8–10°C, the water is generally ice-free in winter. This phenomenon is explained by the fact that the melt water contains a low percentage of deuterium compared with ordinary tap water that is believed to have a positive effect on the tissue cells and metabolism. Melt water in Russia is considered to be a good folk remedy for increasing physical activity of the human body, enhancing the vitality of the organism and has a beneficial effect on metabolism (18). In the world are popular the sources with melt water from Austria, Switzerland, Canada, Norway, Island, Chile and Alaska. The author Ignatov has performed the research of the melt glacier water from Switzerland and Chile.

### Клинично доказателство с тестване на човешки кръвен серум

Доказано е експериментално, че при изпарение на водни капки, контактният ъгъл на омокряне  $\theta$  намалява дискретно до 0, като диаметърът на капката се променя слабо и това е нов физичен ефект (19, 20). На основата на този ефект при измерване на равни интервали от време се дефинира функцията на разпределение на водните молекули по отношение на величините на  $f^{\theta}(\theta)$ . Разпределението на функцията по енергии се нарича енергиен спектър на водата (20).

Теоретично изследване показва зависимост между повърхностното напрежение на водата и енергията на водородните връзки между водните молекули (19). Водородните връзки са електромагнитни и са в резултат на взаимодействие на Н-атом от една молекула с О-атом от съседна водна молекула. Структурата на водородната връзка може да бъде дефинирана като  $O \cdots H^{\delta+} - O^{\delta-}$ .

Формулата  $f(E)$  е за енергийния спектър на водата с експериментална зависимост между ъгъла на омокряне ( $\theta$ ) и енергията ( $E$ ) на водородните връзки:

$$f(E) = \frac{14,33 f(\theta)}{[1 - (1 + bE)^2]^2}, \quad (1)$$

където  $b = 14.33 \text{ eV}^{-1}$

Зависимостта на ъгъла на омокряне ( $\theta$ ) и енергията ( $E$ ) на водородните връзки между водните молекули се изчислява по формулата:

$$\theta = \arccos(-1 - 14.33E), \quad (2)$$

Енергийният спектър на водата се характеризира с неравновесен процес на изпарение на водни капки и се използва терминът Неравновесен енергиен спектър (НЕС)

Разликата  $\Delta f(E) = f(\text{водни проби}) - f(\text{контролна проба с вода})$  – се нарича “диференциален неравновесен енергиен спектър на водата” (ДНЕС).

Спектърът ДНЕС е показател за структурни промени във водата като резултат на различни външни фактори. Общият ефект на тези фактори е същият за контролната проба и пробата с вода.

На Фигура 4 е представен средният НЕС-спектър на деионизирана вода в резултат на едногодишни измервания. Върху оста X са показани три скали. Енергията на водородните връзки между водните молекули се измерва в eV. На оста Y е представена функцията на разпределение по енергии, която се измерва в  $\text{eV}^{-1}$ . За спектъра ДНЕС функцията е  $\Delta f(E)$  в единици  $\text{eV}^{-1}$ . Стрелка A показва енергията на водородните връзки, която е приета в спектроскопията. Стрелка B отбелязва енергията на водородните връзки между водните молекули:

9  $f(\theta)$  – функция на разпределяне на ъгъла на омокряне

### Clinical Evidence with Human Blood Serum Testing

It was established experimentally that the process of evaporation of water drops, the wetting angle  $\theta$  decreases discretely to 0, and the diameter of water drop basis is only slightly altered, that is a new physical effect (19, 20). Based on this effect, by means of measurement of the wetting angle within equal intervals of time is determined the function of distribution of  $H_2O$  molecules according to the value of  $f^{\theta}(\theta)$ . The distribution function is denoted as the energy spectrum of the water state (20).

Theoretical research established the dependence between the surface tension of water and the energy of electromagnetic hydrogen bonds among individual  $H_2O$ -molecules (19). The hydrogen bonding results from interaction between electron-deficient H-atom of one  $H_2O$  molecule (hydrogen donor) and unshared electron pair of an electronegative O-atom (hydrogen acceptor) on the neighboring  $H_2O$  molecule; the structure of hydrogen bonding may be defined as  $O \cdots H^{\delta+} - O^{\delta-}$ .

For calculation of the function  $f(E)$  represented the energy spectrum of water, the experimental dependence between the wetting angle ( $\theta$ ) and the energy of hydrogen bonds ( $E$ ) is established:

$$f(E) = \frac{14,33 f(\theta)}{[1 - (1 + bE)^2]^2}, \quad (1)$$

where  $b = 14.33 \text{ eV}^{-1}$

The relation between the wetting angle ( $\theta$ ) and the energy ( $E$ ) of the hydrogen bonds between  $H_2O$  molecules is calculated by the formula:

$$\theta = \arccos(-1 - 14.33E), \quad (2)$$

The energy spectrum of water is characterized by a non-equilibrium process of water droplets evaporation, therefore, the term non-equilibrium spectrum (NES) of water is used.

The difference  $\Delta f(E) = f(\text{samples of water}) - f(\text{control sample of water})$  – is called the “differential non-equilibrium energy spectrum of water” (DNES).

Thus, DNES spectrum is an indicator of structural changes of water as a result of various external factors. The cumulative effect of these factors is the same for the control sample of water and the water sample being under the influence of this factor.

Figure 4 shows the average NES-spectrum of deionised water as result of one years measurements. On the X-axis are shown three scales. The energies of hydrogen bonds among  $H_2O$  molecules are calculated in eV. On the Y-axis is depicted the function of distribution of  $H_2O$  molecules according to energies  $\Delta f(E)$ , measured in unit  $\text{eV}^{-1}$ . For DNES spectrum the function is  $\Delta f(E)$  in unit  $\text{eV}^{-1}$ . Arrow A designates the energy of hydrogen bonds among  $H_2O$  molecules, which is accepted as most reliable in spectroscopy. Arrow B designates the energy of hydrogen bonds among  $H_2O$  molecules the value of which is calculated:

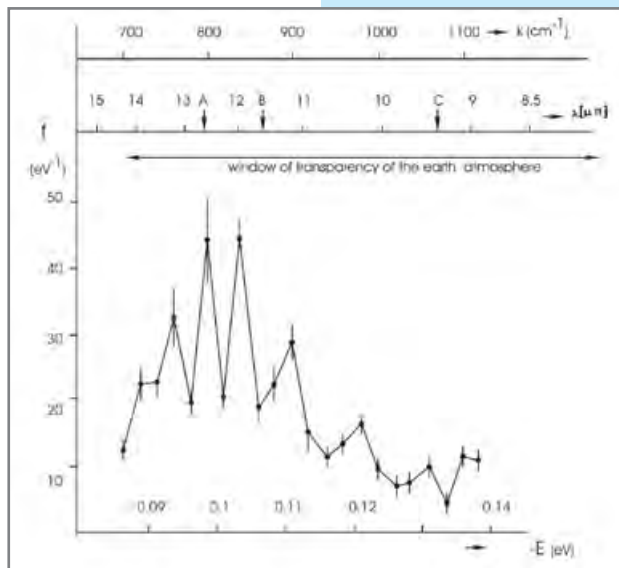
9  $f(\theta)$  - function of the distribution of the wetting angle

$$\bar{E} = -0,1067 \pm 0,0011 \text{ eV} \quad (3)$$

Стрелка С отбелязва величината на енергията от човешкото тяло, което се разглежда като абсолютно черно тяло (АЧТ) с температура 36.6°C, приета за максимум. Хоризонтална стрелка А отбелязва прозореца на прозрачността на земната атмосфера към Земята и обратно в средния инфрачервен диапазон. Прозорецът на прозрачността покрива енергийния спектър на водата.

$$\bar{E} = -0,1067 \pm 0,0011 \text{ eV} \quad (3)$$

Arrow C designates the energy at which the thermal radiation of the human body, considered like an absolute black body (ABB) with a temperature 36.6°C, is at its maximum. A horizontal arrow designates the window of transparency of the earth atmosphere for the electromagnetic radiation in the middle infrared range of the Sun toward the Earth and from the Earth toward the surrounding cosmic space. It is seen that the atmosphere window of transparency almost covers the energy spectrum of water.



**Фигура 4.**

Неравновесен енергиен спектър на водата (НЕС);  
 $\lambda$  – дължина на вълната;  
 $k$  – вълново число

**Figure 4.**

Non-equilibrium (NES) spectrum of water;  
 $\lambda$  – wavelength;  
 $k$  – wave number

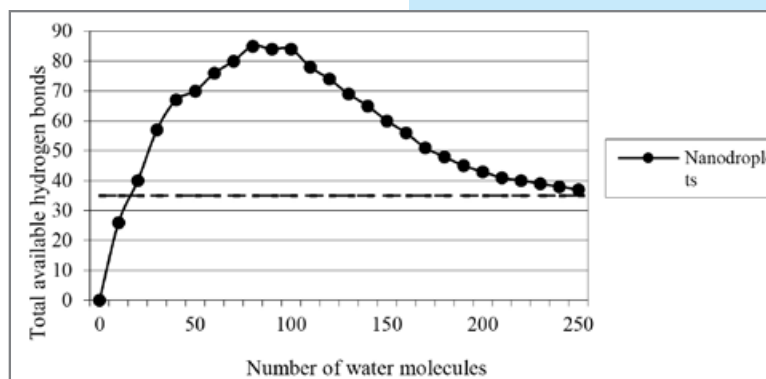
Енергията на водородната връзка при водния димер е 0.2 eV (~5 kcal/mol), която е по-голяма от енергията на топлинното движение на молекулите при температура 300 K. Водородните връзки лесно се променят, което прави водните структури нестабилни (21). През 2005 г. Saykally, R. (Калифорнийски университет, САЩ) изчислява възможния брой от водородни връзки и стабилността на водните кластери, в зависимост от водните молекули (Фигура 5) (12). Изчислени са възможният брой водородни връзки (100) в зависимост от броя на водните молекули (250) в кластерите (22). Подреждането на водни молекули в кластери кореспондира с намаляване на ентропията (подредеността). Намалява и енергията на Гибс ( $G = \Delta H - T\Delta S$ ). Това означава, че промените на енталпията  $\Delta H$  минус промяната на ентропията  $\Delta S$  (умножено по абсолютната температура  $T$ ) са с отрицателен знак. Тези резултати кореспондират с данни от изследвания на ДНЕС спектъра на водата, от който може да се направи извод за броя на кластерите от водните молекули. ДНЕС -спектърът на водата е в диапазона от -0.08 до -0.14 eV. Спектралният диапазон е в средния инфрачервен диапазон от 8 до 14  $\mu\text{m}$  („прозорец“ на прозрачността на атмосферата за електромагнитни излъчвания). При тези условия относителната стабилност на водните кластери зависи от външни условия. Установява се, че водните молекули променят позициите си в кластери, в зависимост от енергията на водородните връзки  $\text{H}\dots\text{O}$ . Величината на средната енергия ( $E_{\text{H}\dots\text{O}}$ ) на

The energy of the hydrogen bonding in the water dimer is 0.2 eV (~5 kcal/mol), which is larger than the energy of thermal motion of the molecules at the temperature of 300 K. Hydrogen bonds are easily disintegrated and re-formed through an interval of time, which makes water structure quite unstable and changeable (21). In 2005 R. Saykally (University of California, USA) calculated the possible number of hydrogen bonds and the stability of water clusters depending on the number of water molecules (Figure 5) (12). It was also estimated the possible number of hydrogen bonds (100) depending on the number of water molecules (250) in clusters (22). The ordering of water molecules into associates corresponds to a decrease in the entropy (randomness), or decrease in the overall Gibbs energy ( $G = \Delta H - T\Delta S$ ). This means that the change in enthalpy  $\Delta H$  minus the change in entropy  $\Delta S$  (multiplied by the absolute temperature  $T$ ) is a negative value. These results are consistent with our data on research of DNES spectrum of water on which it may make conclusion about the number of  $\text{H}_2\text{O}$  molecules in water clusters. DNES spectrum of water has energy ranges from -0.08 to -0.14 eV. The spectral range lies in the middle infrared range from 8 to 14  $\mu\text{m}$  („window“ of the atmosphere transparency to electromagnetic radiation). Under these conditions, the relative stability of water clusters depends on external factors, primarily on the temperature. It was shown that the water molecules change their position in clusters depending on the energy of intermolecular  $\text{H}\dots\text{O}$  hydrogen bonds. The values of the average energy ( $E_{\text{H}\dots\text{O}}$ )

водородните връзки между водните молекули при формирането на кластери по формулата  $(H_2O)_n$  е  $(-0.1067 \pm 0.0011 \text{ eV})$ . Когато енергията на водородните връзки нараства до  $-0.14 \text{ eV}$ , кластерната формация се “преструктурира” към по-високи енергии.

of hydrogen bonds between the water molecules in the formation of cluster associates with formula  $(H_2O)_n$  compile  $-0.1067 \pm 0.0011 \text{ eV}$ . As the energy of hydrogen bonds between water molecules increases up to  $-0.14 \text{ eV}$ , the cluster formation of water becomes “restructuring”. In this case, the energy redistribution among the individual водни molecules occurs towards highest energies.

**Фигура 5.**  
Общ брой на водородните връзки в зависимост от броя на водните молекули в кластери



**Figure 5.**  
The total number of hydrogen bonds depending on the number of H<sub>2</sub>O molecules in clusters.

Изследване на ИЧ<sup>10</sup>- спектър на водата във физиологични течности (урина, кръв, серум) може да даде данни за метаболитни процеси в човешкото тяло за дълголетие, тъй като ИЧ- спектърът е свързан с метаболитните процеси. През 2012 г. И.Игнатов извършва биофизични изследвания с кръв на респонденти между 50 и 70-годишна възраст от област Смолян, от които 13 - са столетници и дълголетници, а 17 - са болни от злокачествени тумори (10). Изчислени са локалните екстремуми в ДНЕС- и ИЧ-спектрите на различни проби вода от планински извори в района и кръвен серум на респондентите при  $E = -0.1387 \text{ eV}$  и дължина на вълната –  $8.95 \mu\text{m}$ . Изследван е 1% (v/v) разтвор на кръвен серум с ИЧ-спектроскопия, Неравновесен енергиен спектър (НЕС) и Деференциален неравновесен енергиен спектър (ДНЕС). Първата група е с хора с добро здраве. Втората група - със злокачествени тумори (10).

In 2012 I. Ignatov performed biophysical studies of blood of people between 50 and 70 years old from Teteven, Bulgaria and from them 13 – healthy people, a 17 – people with cancer (10). There was calculated (10). The local extremums in DNES and IR<sup>10</sup>-spectrums of different samples of spring water samples and blood serum of healthy people at  $E = -0.1387 \text{ eV}$  and wavelength –  $8.95 \mu\text{m}$ . There was studied 1% (v/v) solution of blood serum with IR-spectroscopy, NES and DNES, The first group is in good health. The second group is with malignant tumors. (10). For the group with malignant tumors the values of local extremums in DNES- and IR- spectrums are with lower energy according the group of healthy people between 50 and 70 years old. IR-spectrum of mountains water is nearest to blood serum of the people in good health in local extremum at  $\lambda = 8,95 \mu\text{m}$ .

За групата от респонденти със злокачествени тумори стойностите на локалните екстремуми в ДНЕС- и ИЧ-спектрите са с по-малка енергия спрямо групата от здрави хора на възраст между 50 и 70 г. ИЧ-спектърът на планинската вода е най-близък до кръвния серум на групата от здрави хора с локален екстремум при  $\lambda = 8,95 \mu\text{m}$ .

The study of the IR spectrum of water in the composition of physiologic fluids (urine, blood, serum) can also provide data on metabolic processes in the human body and longevity, because the IR-spectrum reflects the metabolic processes. Author have conducted studies of a 1% (v/v) solution of blood serum by spectral analysis of non-equilibrium energy (NES) spectrum and differential equilibrium energy (DNES) spectrum on two groups of people. The first group consisted of people in excellent health. The second group consisted of people in a critical state and patients with malignant tumors.

**Като биофизичен параметър се избира средната енергия на водородните връзки** между водни молекули в кръвния серум ( $\Delta E_{H_2O}$ ). Резултатът се получава като разлика между НЕС на спектъра на 1% разтвор на кръвен серум и 1% разтвор на дейонизирана вода. ДНЕС спектърът се измерва като разлика  $\Delta f(E) = f(\text{проби}) - f(\text{контролна проба})$ . ДНЕС за първата група има екстремум ( $\Delta E_{H_2O}$ ) при  $-9.1 \pm 1.1 \text{ meV}$ , а при втората група  $-1.6 \pm 1.1 \text{ meV}$  за  $8.95 \mu\text{m}$ . Резултатите между двете групи показват статистически значима разлика по критерия на Стюдънт  $p < 0.05$ . За групата от здрави хора величината за най-големия локален екстремум е при  $-0.1387 \text{ eV}$  или  $\lambda = 8.95 \mu\text{m}$ . За групата със злокачествени тумори аналогичната

**As the main biophysical parameter was investigated the average energy of hydrogen bonds** ( $\Delta E_{H_2O}$ ) between H<sub>2</sub>O molecules in the blood serum. The result was obtained as a difference between the NES-spectrum of 1% solution of blood serum and NES-spectrum of deionized water control sample – DNES-spectrum, measured as the difference  $\Delta f(E) = f(\text{samples of water}) - f(\text{control sample of water})$ . The DNES-spectrum obtained from the first group has a local maximum energy ( $\Delta E_{H_2O}$ ) at  $-9.1 \pm 1.1 \text{ meV}$  and from the second group  $-1.6 \pm 1.1 \text{ meV}$ . Results between the two groups have a statistical difference in Student's test at

стойност в ДНЕС при най-високите стойности намалява към по-ниски енергии спрямо контролна група. В ИЧ-спектър на кръвния серум се регистрират локални екстремуми при  $\lambda = 8.55, 8.58, 8.70, 8.77, 8.85, 9.10, 9.35$  и  $9.76 \mu\text{m}$  (23). Резултатът  $\lambda = 8.95 \mu\text{m}$  в ИЧ-спектър (12) е близък до екстремума  $\lambda = 8.85 \mu\text{m}$ , установен от руски учени. При групата от здрави хора величината на функцията на разпределение по енергии  $f(E)$  при  $\lambda = 8.95 \mu\text{m}$  е  $75.3 \text{ eV}^{-1}$ , а за групата от болни от злокачествени тумори хора е  $-24.1 \text{ eV}^{-1}$ . Нивото на достоверност на резултата е  $p < 0.05$  по критерия на Стюдънт.

През 1995 г. А. Антонов извършва експерименти с въздействие върху туморни клетки на мишки във вода (19). Наблюдава се намаляване на спектъра по отношение на контролна проба от клетки на здрави мишки във вода. С увеличаване на възрастта на дълголетниците, в кръвния серум функцията на разпределение по енергии при  $-0.1387 \text{ eV}$  намалява. В тази група резултатът при ДНЕС е  $-5.5 \pm 1.1 \text{ meV}$ , като разликата е 20–25 г. спрямо контролната група. Трябва да се отбележи, че повечето столетници в България населяват Родопите. ДНЕС спектърът на планинската вода е подобен на ДНЕС спектъра на кръвния серум на здрави хора при  $\lambda = 8.95 \mu\text{m}$ . Таблица 1 представя химичния състав и параметри, които са при  $-0.11 \text{ eV}$  и  $-0.1387 \text{ eV}$ . Величината при  $-0.11 \text{ eV}$  е характеристика за наличие на калциеви йони ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Величината при  $-0.1387 \text{ eV}$  предствя потискане на развитието на туморни клетки. Експериментите, извършени от А. Антонов с ракови клетки на бели мишки, показват промяна на този локален екстремум към отрицателни стойности. Употребата на планинска вода със структура водни молекули при  $\lambda = 8.95 \mu\text{m}$  потиска развитието на туморни клетки и подобрява репликацията на ДНК към дълголетие. През 2014 г. е въведен нов параметър и това е локалният екстремум при  $(-0.1362 - -0.1387 \text{ eV})$  (24). Този величина е дефинирана за НЕС спектъра от функцията на разпределение по енергии  $f(E)$ . Нормата за статистически достоверен резултат при групата с ракови заболявания за  $f(E)$  е  $24.1 \text{ eV}^{-1}$ .

### **Изследване на състав на водата в с. Момчиловци, Община Смолян, Родопите**

Направен е анализ на планинска изворна вода от с. Момчиловци (Таблица 1). Изследвани са химичен състав, твърдост, локални екстремуми на НЕС за  $\text{eV}^{-1}$  при  $(-0.1087 - 0.1112 \text{ eV})$   $(-0.1362 - -0.1387 \text{ eV})$ .

$p < 0.05$ . For the control group of healthy people the value of the largest local extremum in the DNES-spectrum was detected at  $-0.1387 \text{ eV}$ , or at a wavelength of  $8.95 \mu\text{m}$ . For the group of people in a critical state and the patients with malignant tumors, the analogous values of the largest local extremums of the DNES-spectrum shifted to lower energies compared with the control group of people.. In IR-spectrum of human blood serum are detected local maxima at  $\lambda = 8.55, 8.58, 8.70, 8.77, 8.85, 9.10, 9.35$  and  $9.76 \mu\text{m}$  (23). The resulting extremum at  $\lambda = 8.95 \mu\text{m}$  in IR-spectrum (12) approaching the extremum at  $\lambda = 8.85 \mu\text{m}$  monitored by Russian researchers. In the control group of healthy people the average value of the energy distribution function  $f(E)$  at  $\lambda = 8.95 \mu\text{m}$  compiles  $75.3 \text{ eV}^{-1}$ , and in a group of people in critical condition  $-24.1 \text{ eV}^{-1}$ . The level of reliability of the results is  $p < 0.05$  according to Student's t-test.

In 1995 A. Antonov performed DNES-experiments with impact on tumor mice cells in water (19). There was a decrease of the spectrum compared with the control sample of cells from a healthy mouse. The decrease was also observed in the spectrum of human blood serum of terminally ill people relative to that of healthy people. With increasing of age of long-living blood relatives, the function of distribution of water molecules according to energies at  $-0.1387 \text{ eV}$  decreases. In this group of tested people the result was obtained by DNES at  $-5.5 \pm 1.1 \text{ meV}$ , the difference in age was of 20–25 years in relation to the control group. It should be noted that most of Bulgarian centenarians inhabit the Rhodopes Mountains areas. Among to the DNES-spectrum of mountain waters similar to the DNES-spectrum of blood serum of healthy people at  $\lambda = 8.95 \mu\text{m}$ , was the DNES-spectrum of water in the Rhodopes. Tables 1 shows the composition of mountain springs in village of Momchilovtsi, Smolyan Municipality (Bulgaria) and local extremums were detected at  $-0.11 \text{ eV}$  and  $-0.1387 \text{ eV}$ . The value at  $-0.11 \text{ eV}$  is characteristic for the presence of  $\text{Ca}^{2+}$ . The value at  $-0.1387 \text{ eV}$  is characteristic for inhibiting the growth of cancer cells. Experiments conducted by A. Antonov with cancer cells of mice demonstrated a reduction of this local extremum to a negative value (19). The drinking of mountain melt water structures water molecules at  $\lambda = 8.95 \mu\text{m}$  inhibits the development of tumor cells and there is increasing of DNA replication towards longevity. From 2014 is the new parameter and this is local extremum at  $(-0.1362 - -0.1387 \text{ eV})$  (24). This value was determined by the NES-spectrum as function of distribution of individual  $\text{H}_2\text{O}$  molecules according to energy  $f(E)$ . The norm has statistically reliable result for human blood serum for the control group of people having cancer at the local extremum of  $f(E) \sim 24.1 \text{ eV}^{-1}$ .

### **Composition of water in Momchilovtsi village, Smolyan Municipality, Rhodope Mountains**

This was performed analysis of water source from Momchilovtsi village (Tables 1). It shows chemical composition, hardness, local extremum in NES-spectra of water  $\text{eV}^{-1}$  at  $(-0.1362 - -0.1387 \text{ eV})$ .

**Таблица 1.** Състав на планинската изворна вода, с.Момчиловци, община Смолян, Родопите и локални екстремуми в НЕС -спектъра на водата

Показатели	Резултат от изследването (mg/dm <sup>3</sup> )	Норма
Натрий (Na)	2.7	< 200
Калций (Ca)	65.0	< 150
Магнезий (Mg)	4.1	< 80
Калий (K)	1.5	-
Желязо (Fe)	10 µg/dm <sup>3</sup> .	<0.2
Манган (Mn)	< 1.0 µg/dm <sup>3</sup>	<0.2
Цинк (Zn)	0.007	<4.0
Сулфати (SO <sub>4</sub> )	8.0	< 250
Хлориди (Cl)	1.5	< 250
Карбонати (CO <sub>3</sub> )	< 2.0	-
Хидрокарбонати (НСО <sub>3</sub> )	222.0	-
<b>Други величини</b>	<b>Резултати</b>	
Активна реакция (pH)	7.68 алкална	6.5-9.5
Електропроводимост	300 µS/cm	< 2000
Hardness of water	10.09 dH твърда	<33.7
локален екстремум* eV <sup>-1</sup> при (-0.1087--0.1112 eV)	48.0	-
Локален екстремум* eV <sup>-1</sup> при (-0.1362--0.1387 eV)	64.0	>24.1

\*Функция f(E) на разпределение по енергии

### Ефекти на калций, магнезий, цинк и манган във вода върху биофизични и биохимични процеси в човешкото тяло

Оксидативният стрес при човека се случва, когато антиоксидантните механизми не въздействат добре и има недостиг на витамин Е, витамин С и химически елементи, като селен (Se), цинк (Zn) и манган (Mn), др. Металите са кофактори на ферменти. Така например глутатионът е антиоксидант и директно обезврежда активни кислородни форми с помощта на ензимите глутатионпероксидаза и глутатионтрансфераза. Селенът е кофактор на ензима глутатионпероксидаза. Друга причина за оксидативен стрес е наличието на свободни радикали, което се наблюдава при диабет и рак. Наличието на токсини също е причина за оксидативен стрес, например от токсини на някои лекарства - като гентамицин и от индустриални химикали - като въглеродния тетрахлорид. За намаляване на оксидативния стрес се включват антиоксидантни механизми.

Изследването на локалния екстремум на f(E) при  $\lambda = 8.95 \mu\text{m}$  показва параметри за потискане развитието на туморните клетки. Във водата магнезий (Mg<sup>2+</sup>), цинк (Zn<sup>2+</sup>) и манган (Mn<sup>2+</sup>) въздействат върху ензими, (1, 25). Изследване на екип от Китай категоризира три групи от химически елементи, съдържащи се в ориз и питейна вода, които оказват ефект върху дълголетие: Sr (стронций), Ca (калций), Al (алуминий), Mo (молибден) и Se (селен). Fe (желязо), Mn (манган), Zn (цинк), Cr (хром), P (фосфор),

**Table 1.** The composition of mountain water springs in Momchilovtsi village, Smolyan Municipality, Rhodope Mountains and local extremums in NES-spectra of water

Indicators	Results of the research (mg/dm <sup>3</sup> )	Norm
Sodium (Na)	2.7	< 200
Calcium (Ca)	65.0	< 150
Magnesium (Mg)	4.1	< 80
Potassium (K)	1.5	-
Iron (Fe)	10 µg/dm <sup>3</sup> .	<0.2
Manganese (Mn)	< 1.0 µg/dm <sup>3</sup>	<0.2
Zinc (Zn)	0.007	<4.0
Sulfates (SO <sub>4</sub> )	8.0	< 250
Chlorides (Cl)	1.5	< 250
Carbonates (CO <sub>3</sub> )	< 2.0	-
Hydrocarbonates (HCO <sub>3</sub> )	222.0	-
<b>Other values</b>	<b>Results</b>	
Active reaction (pH)	7.68 alkaline	6.5-9.5
Electroconductivity	300 µS/cm	< 2000
Hardness of water	10.09 dH твърда	<33.7
local extremum* eV <sup>-1</sup> at (-0.1087--0.1112 eV)	48.0	-
local extremum* eV <sup>-1</sup> at (-0.1362--0.1387 eV)	64.0	>24.1

\*Function of distribution of water molecules according to energy f(E).

### Effects of Calcium, Magnesium, Zinc and Manganese in water on biophysical and biochemical processes in the human body

Oxidative stress thus may occur in human when antioxidant mechanisms are not influence properly as in dietary deficiencies of vitamin E, vitamin C and the essential elements like selenium (Se), zinc (Zn), and manganese (Mn) among others. The later elements are essential components of the antioxidant enzymes glutathione peroxidase, superoxide dismutase and catalase. Another important cause of oxidative stress is the exaggerated endogenous production of free radicals by disease processes as in diabetes mellitus and cancer. Exposure to exogenous toxins is still another mode for inducing oxidative stress as in the toxicity of some drugs like gentamicin or industrial chemicals like carbon tetrachloride. Apparently, then oxidative stress can be combated by strategies that promote and foster the antioxidant defense mechanisms.

The research of local extremum eV<sup>-1</sup> of function of distribution of water molecules according to energy f(E) at  $\lambda = 8.95 \mu\text{m}$  shows characteristic for inhibiting the growth of cancer cells. In water magnesium (Mg<sup>2+</sup>), zinc (Zn<sup>2+</sup>) and manganese (Mn<sup>2+</sup>) have influence on enzymes, which are antioxidants (1, 25). The research of China team was categorized three groups of elements from the rice and drinking water according to their effect on longevity: Sr, Ca, Al, Mo, and Se, which were positively correlated with longevity; Fe, Mn, Zn, Cr, P, Mg, and K, which had a

Mg (магнезий) и K (калий) оказват по-слаб ефект върху дълголетие. Cu (мед) и Ba (барий) оказват отрицателен ефект върху дълголетие (26).

Наблюдава се положителна корелация между ензима eSOD и възрастта и отрицателна корелация между eSOD и концентрацията на цинк (Zn) в кръвта. Обратна корелация има също между концентрацията на цинк и възрастта. При дълголетниците се наблюдават нормални нива на цинк.

Старееето е неизбежен биологичен процес, който е свързан с постепенни и спонтанни биохимични и физиологични промени, както и – с повишена чувствителност към болести. Тъй като хранителните фактори са свързани с подобряването на имунните функции, метаболизма и антиоксидантната защита, то цинкът, може да промени чувствителността към болести и да е в полза на здравословното остаряване. *In vitro* (човешки лимфоцити, изложени на ендотоксини) и *in vivo* (стари или млади мишки, с прием на ниско съдържание на цинк) показват, че цинкът е важен за имунната ефективност (вродена и адаптивна) и за антиоксидантната активност (супероксид дисмутаза SOD).

Магнезиевата недостатъчност и оксидативният стрес са два патогенни фактора за остаряване. Връзката между тези два фактора не е особено ясна при човека. Експерименти със животни, при които има магнезиев дефицит, показват увеличаване на оксидативния стрес (25). Защитата срещу уврежданията от свободни радикали включва витамин Е и витамин С, бета-каротен, глутатион, билирубин и различни ензими с кофактори - като глутатион пероксидаза (селен), каталаза (желязо), супероксид дисмутаза (мед, цинк, манган) и протеини като сероплазмин (мед). Степента на разрушаване на тъканите е резултат на баланса между свободни радикали и антиоксидантната защитна система (27).

Публикувани са данни от САЩ и Канада за връзката между концентрацията на калций (Ca) във водата и дълголетие. От статистическата информация най-много столетници в Канада има в Нова Скотия (210 на 1 милион души население). Във водата в Нова Скотия калцият е 6.8 mg/dm<sup>3</sup>. Резултатите на Николай Друзяк са от различни части на Русия. Той показва, че на местата, където живеят столетниците, калцият е между 8 и 20 mg/dm<sup>3</sup>. В този доклад се показва зависимостта между антиоксидантните ефекти и дълголетие. Рисковите фактори включват и сърдечносъдови заболявания.

Следните реакции се получават във вода при висока концентрация на калциев и магнезиеви йони. Реакцията на калциев карбонат (CaCO<sub>3</sub>) и гипс (CaSO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O) с вода разделя калциевите Ca<sup>2+</sup>, карбонатните CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> и сулфатните йони SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>. С увеличаване на минерализацията съдържанието на калциевите Ca<sup>2+</sup> йони намалява. По време на концентриране на разтворите те се утаяват. С увеличаване на въглеродния диоксид CO<sub>2</sub> и с намаляването на pH се увеличава концентрацията на Ca<sup>2+</sup>. Реакцията на доломит (CaCO<sub>3</sub>, MgCO<sub>3</sub>) с вода образува Mg<sup>2+</sup> йони. Магнезиевите соли са добре разтворими във вода.

weak effect on local longevity, and Cu and Ba, which had a negative effect on longevity (26).

There was a positive correlation between eSOD activity and age and a negative correlation between eSOD activity and plasma Zn concentrations. An inverse correlation was also found between plasma Zn concentration and age. The prevalence of Zn<sup>2+</sup> deficiency increased with age, with normal Zn<sup>2+</sup> levels observed in about 80% of adult subjects and only in 37% of the non-agenarians.

Aging is an inevitable biological process that is associated with gradual and spontaneous biochemical and physiological changes and increased susceptibility to diseases. Because nutritional factors are involved in improving immune functions, metabolic harmony, and antioxidant defense, some nutritional factors, such as zinc, may modify susceptibility to disease and promote healthy aging. *In vitro* (human lymphocytes exposed to endotoxins) and *in vivo* (old or young mice fed with low zinc dietary intake) studies revealed that zinc is important for immune efficiency (innate and adaptive), antioxidant activity (superoxide dismutase), and cell differentiation via clusterin/apolipoprotein J. Intracellular zinc homeostasis is regulated by metallothioneins (MT) via ion release through the reduction of thiol groups in the MT molecule (26). Zinc from water improves antioxidant enzymes in red blood cells (27).

Magnesium deficiency and oxidative stress have both been identified as pathogenic factors in aging and in several age-related diseases. The link between these two factors is unclear in humans although, in experimental animals, severe Mg deficiency has been shown to lead to increased oxidative stress (26). Defenses against free radical damage include tocopherol (vitamin E), ascorbic acid (vitamin C), beta-carotene, glutathione, bilirubin, and several metalloenzymes including glutathione peroxidase (selenium), catalase (iron), and superoxide dismutase (copper, zinc, manganese) and proteins such as ceruloplasmin (copper). The extent of tissue damage is the result of the balance between the free radicals generated and the antioxidant protective defense system (27).

There were results of USA and Canada for the concentration of calcium (Ca) in water. From statistical information the most centenarians in Canada per million are in Nova Scotia (210 per 1 million). In the water from Nova Scotia calcium is 6.8 mg/l. The results of Nikolay Druzhyak were from different places in Russia. He shows that in the places with centenarians the calcium is between 8 and 20 mg/dm<sup>3</sup>. In the report we were shown the dependence of antioxidant effects and longevity. Risk factors are cardiovascular diseases.

The following reactions occur in water if there are high concentrations of calcium and magnesium ions: The reaction of limestone (CaCO<sub>3</sub>) and gypsum (CaSO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O) with water to separate the calcium Ca<sup>2+</sup>, carbonate CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> and sulfate ions SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>. By increasing the mineralization the content of Ca<sup>2+</sup> ions decreases. During the concentration of the solutions they were precipitated. With the increase of carbon dioxide CO<sub>2</sub> and decreasing of pH increases the concentration of Ca<sup>2+</sup>. Reaction of dolomite (CaCO<sub>3</sub>,



Хидрокарбонатните ( $\text{HCO}_3^-$ ) и карбонатните ( $\text{CO}_3^{2-}$ ) йони се образуват при реакция на карстовите скали, въглеродния диоксид и вода. Отделя се въглеродна киселина ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ). Наблюдават се антиоксидантни ефекти на вода върху плъхове (28).

## ФАКТОРИ, ДОПРИНАСЯЩИ ЗА ДЪЛГОЛЕТИЕТО

### *Химически елементи, които допринасят за дълголетие* (14, 29, 30)

1. Цинкът (Zn) подобрява свойствата на антиоксидантните ензими в червените кръвни клетки. Цинкът се съдържа в планинската изворна вода и в следните храни – месо, червен боб, прясно и кисело мляко. Изследванията показват, че цинкът при здрави дълголетници и столетници е с нормални нива.
2. Манганът (Mn) също подобрява свойствата на антиоксидантните ензими в червените кръвни клетки. Манганът се съдържа в планинската изворна вода и в следните храни – билки (машерка, мента), магданоз, ръж, и др. Сурепоксиддисмутаза (SOD) е ензим, който неутрализира един от най-опасните ROS (реактивни кислородни видове) радикали  $\text{O}_2^-$ . Този ензим съдържа манганови йони ( $\text{Mn}^{2+}$ ).
3. Магнезият (Mg) е кофактор на ензими. Той неутрализира и един от най-опасните радикали – хидроксилния радикал. Богати на магнезий храни са – ядки и семена, фасул, млечни продукти. При неутрализиране на хидроксилния радикал се намалява вероятността за поява на депресии, болест на Алцхаймер, на Паркинсон и др.
4. Основната функция на калция (Ca) е участието му в костната структура на човека. Между костната система, кръвта и останалите части на тялото се осъществява непрекъснат кръговрат на този елемент, което прецизно се контролира от хормони. Калцият се свързва с широк кръг от протеини, променяйки тяхната биологична активност.

Калцият се съдържа в планинската изворна вода и следните храни – мляко и млечни продукти, фасул.

При подкиселяване, за да се запази алкалното рН на кръвта, в организма се освобождават калций и магнезий. С годините вискозитетът на кръвта се увеличава или казано на популярен език тя се „сгъстява“, което е причина за развитие на сърдечносъдови заболявания. Планинската изворна вода насища организма с полезни антиоксидантни отрицателни заряди.

5. Балансът в нервната и сърдечносъдовата система се поддържа основно от калий (K) и натрий (Na). Дълголетниците в планините консумират богати на калий храни – боб, спанак, картофи, кисело мляко, гъби, тиква и тиквички. Натрият се съдържа най-много в сиренето, картофите и някои меса. Билковите чайове се консумират редовно

$\text{MgCO}_3$ ) with water makes the formation of magnesium  $\text{Mg}^{2+}$  ions. Magnesium salts are well soluble in water.

Hydrocarbonates ( $\text{HCO}_3^-$ ) and carbonates ( $\text{CO}_3^{2-}$ ) ions are formed by reaction of the karst rocks, carbon dioxide and water. There was separation of carbonic acid ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ). There was observation of antioxidant effects of water on rats (28).

## FACTORS FOR LONGEVITY

### *Chemical elements, which support for longevity* (14, 29, 30)

1. Zinc (Zn) - it improves the properties of antioxidant enzymes in the blood red cells. Zinc is contained in the mountain spring water and in the following foods – meat, red beans, fresh milk and yoghurt. Research shows that zinc in healthy long-livers and centenarians is within the normal levels. The inflammations are less with them as one of the reasons for ageing.
2. Manganese (Mn) also improves the qualities of antioxidant enzymes in the red blood cells. Manganese is contained in the mountain spring water, and in the following foods – herbs (thyme, mint), parsley, rye and wheat, blueberries. Superoxide dismutase (SOD) is an enzyme, which counteracts one of the most dangerous ROS (Reactive Oxygen Species) radicals  $\text{O}_2^-$ . That enzyme contains ions of manganese ( $\text{Mn}^{2+}$ ).
3. Magnesium (Mg) is a co-factor in enzymatic reactions. It also neutralizes one of the most dangerous radicals – the hydroxyl radical OH. Rich in magnesium foods are – nuts and seeds, beans, dairy products. By neutralization of hydroxyl radical is lowered the likelihood of depressions, Alzheimer, Parkinson disease etc.
4. The main function of calcium (Ca) is its participation in the human bone structure. Among the bone system, blood and the rest of the body parts, there is a constant circulation of that element, which is precisely controlled by the hormones. The calcium links to an extensive circle of proteins changing their biological activity. That is important for nerve impulses transmission and muscle shrinking.

Calcium is contained in mountain spring water and the following foods – milk and dairy produce, beans.

During acidification, in order to keep the alkaline pH of the blood, are being released calcium and magnesium. With the age the blood viscosity gets higher or simply said “it gets thicker”. That is a reason for cardio-vascular diseases. When consumed straight from the source, the mountain spring water saturates the body with antioxidant negative charges.

5. The balance in nervous and cardio-vascular systems gets supported mainly by potassium (K) and sodium (Na). Long lived people in the mountains feed on high in potassium foods – beans, spinach, potatoes, yoghurt, mushrooms and courgettes. Sodium is contained mostly in cheese, potatoes and certain meats. Herbal teas are consumed on a regular basis.

В община Смолян в Родопите се наблюдава по-висока консумация на кисело мляко и млечни продукти, боб. Селищата са в планината без никакво промишлено замърсяване. Местоположенията са на 1000 м над морското равнище, а хората живеят сред широколистни и иглолистни гори със свеж планински въздух с отрицателни заряди. Всички дълголетници и столетници съобщават за редовни разходки в планината. Всички те са запазили едно и също телесно тегло през целия си живот. Няма такива, които да са с наднормено тегло.

### Българско кисело мляко

Киселото мляко оказва пробиотичен ефект в храносмилателната система на основата на *Lactobacillus bulgaricus*. Част от чревната мукозна бариера формира обща имунна система, която образува връзка между различните мукозни повърхности на тялото. Балансираната микрофлора в червата е полезна за имунната система. Използването на пробиотици и пребиотици коригира дисбаланса и активира имунната система. Възпалителните заболявания са част от процеса на остаряване. Българското кисело мляко намалява възпаленията и забавя процеса на стареене (14).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Община Смолян, Родопи планина, се наблюдава по-голяма консумация на кисело мляко и млечни продукти и фасул. Селищата в планината са без промишлено замърсяване. Населените места са над 1000 м надморско ниво и хората живеят в иглолистни и широколистни гори със свеж планински въздух, наситен с отрицателни електрозаряди. Всички дълголетници и столетници съобщават, че активно се разхождат в планината. Всички поддържат едно и също тегло през живота си. Няма хора с наднормено тегло.

### ИЗВОДИ

Феноменът на дълголетие е комплексно явление, което включва генетични и фенотипни характеристики на организма и фактори на околната среда – свободни радикали, радиация, тежки изотопи и структура и химичен състав на водата, зоните за живеене.

Изследването посочва, че директната връзка на човека с природата – чист въздух, еко храна и физическата активност, обясняват големия брой дълголетници и столетници, които живеят в планините на България и високия им среден брой. Киселото мляко е основна храна в община Смолян. В България най-много дълголетници и столетници живеят в Родопите.

Изследването на кръвен серум с НЕС- и ДНЕС- методи показва, че с измерване на средната енергия на водородни връзки между водните молекули по енергии е възможно

In the municipality of Smolyan, Rhodopes Mountains is observed higher consumption of yoghurt and milk products, beans. The settlements are in the mountain without any industrial pollution. The localities are 1000 m above the sea level, and the people live in deciduous and coniferous forests with fresh mountain air with negative charges. All long-livers and centenarians report regular walks in the mountain. All of them have kept the same body weight during their entire lives. There are none of them that are overweight.

### **Bulgarian yoghurt with *Lactobacillus bulgaricus*.**

Yoghurt has probiotic effects in digestive system on the base of *Lactobacillus bulgaricus*. Part of the intestinal mucosal barrier function is formed by a common mucosal immune system which provides communication between the different mucosal surfaces of the body. The intestinal colonisation with a balanced microflora is of main importance for the correct development of the immune system. The use of probiotics or prebiotics to correct this imbalance and modulate the immune activity. The inflammations are part of aging process. Bulgarian yoghurt influences decreasing inflammations with anti aging effect (14).

### CONCLUSION

In the municipality of Smolyan, Rhodope Mountains is observed higher consumption of yoghurt and dairy products, beans. The settlements in the mountain are without any industrial pollution. The populated areas have average altitude of over 1000 m above sea level, and people live in coniferous and broadleaved forests with fresh mountain air saturated with negative charges. All long living people and centenarians report that they have been actively walking in the mountain. All of them support the same body weight during their entire lives. There are no overweight people.

### FINDINGS

The phenomenon of longevity has a complex dimension that includes genetic and phenotypic characteristics of the body, and factors of the surrounding environment – free radicals, radiation, heavy isotopes, structure and chemical composition of the water, areas of habitation.

The research shows how the direct connection of the man with the nature – fresh air, eco-food and physical activity can explain the great amount of long living people and centenarians, who live in the mountains of Bulgaria and their average high number. Yoghurt is main food in Smolyan municipality. In Bulgaria most long living people and centenarians live in Rhodope Mountains.

Research of a blood serum using NES and DNES methods shows how with measuring of the average energy of hydrogen bonds among water molecules by energies is possible to be shown the vitality status of a person, and

но да се покаже жизнения статус на човек и да се свърже с неговата продължителност на живота. Тези данни показват, че водата в човешкото тяло има спектър, който е сходен на спектъра на кръвния серум. Върху характеристиките на ИЧ-спектъра влияе и наличието на деутерий.

Съобщава се за четири минерала (йони на метали), чиито дози са важни за здравето. Това са – калций (Ca), магнезий (Mg), манган (Mn) и цинк (Zn). Те оказват и противвъзпалителен ефект. Възпаленията са краткият път към стареенето. Дълголетниците в планините консумират богати на калий храни – боб, спанак, катофи, кисело мляко, гъби, тиква и тиквички. Натрият се съдържа най-много в сиренето, картофите и някои меса. Магнезият неутрализира един от най-опасните радикали – хидроксилният радикал.

Чистата планинска и размразена вода, съдържаща по-малко деутерий, е един от най-важните фактори за дълголетие. Важно е да се отбележи, че локалният екстремум в ИЧ-спектъра на планинската вода при  $\lambda = 8,95 \mu\text{m}$  е подобен на този в спектъра на кръвта на здрави хора. Планинската вода дава до 7 години допълнително живот със своя състав, подреждане на водните молекули, близка е до водата в тялото на дълголетници и столетници, получава се от топенето на ледени кристали през пролетта, които носят повече енергия. Резултат от проучване въз основа на спектрален анализ на кръвен серум на здрави и болни от тумори хора дава ясна посока кои води са най-важен фактор за дълголетие (1). Тези води увеличават енергията между водните молекули и водят до укрепване на организма. В такива води се потиска развитието на туморните клетки като брой и големина.

Изследването показва, че над 90% от дълголетниците и столетниците в Община Смолян са в отличен здравословен статус. При респондентите от 6-те общини на областта Ловеч, Плевен и Пловдив този процент е 40.

Всички биохимични процеси в тялото протичат във водна среда. Колкото водородните връзки между водните молекули са с по-силна енергия, толкова човек е по-здрав. Естествената среда е алкалната среда на течностите в човешкото тяло. Когато човек се ражда тялото му съдържа около 75% вода, а когато е възрастен - 55-60%. Естествен е изводът, че човек трябва да пие полезна вода. При подкиселяване, за да се запази алкалното рН на кръвта, се освобождават калций и магнезий. С годините вискозитетът на кръвта се увеличава или казано на популярен език тя се „сгъстява“. Това е причина за сърдечносъдови заболявания.

Планинска вода, която се пие от извора, насища организма с полезни антиоксидантни отрицателни заряди. Пътят към заболяванията е кратък. През своя живот човек остарява и това е естествен резултат на еволюцията. Репликацията на ДНК от една майчина към две дъщерни клетки е експоненциална. Колкото са по-малко грешките, толкова човек живее по-дълго.

that can be connected with their life expectancy. The data reveals how the water in human body has a spectrum, which is similar to the spectrum of blood serum. The characteristics of Infrared-spectrum are influenced by the deuterium availability.

It is being reported about four minerals (ions of metals), whose dosage is important for the health. These are – calcium (Ca), magnesium (Mg), manganese (Mn) and zinc (Zn). They also have anti-inflammatory effect. Inflammations are the shortcut to ageing. Long-livers in mountains consume food that is rich in potassium – beans, spinach, potatoes, yoghurt, mushrooms, pumpkin and courgettes. The sodium is contained mainly in cheese, potatoes and some meats. Magnesium neutralizes one of the most dangerous radicals – the hydroxyl radical.

The fresh mountain and melted water containing less deuterium is one of the most important longevity factors. It is important to note that the local extremum in Infrared-spectrum of mountain water with  $\lambda = 8,95 \mu\text{m}$  is similar to the one in the spectrum of blood in healthy people. Mountain water provides up to 7 additional years of life due to its composition, arrangement of water molecules, it is similar to the water in the body of long living people and centenarians, and comes from melting of ice crystals in the spring that bring more energy. It is quite an achievement that on the basis of spectrum analysis of blood serum in healthy people and people with tumours, we can have a clear direction about the types of waters that are the most important longevity factor (1). These waters increase the energy among water molecules and support the body. In such waters is suppressed the development of tumour cells in size and number.

Research shows how over 90% from long-livers and centenarians in the municipality of Smolyan are in an excellent health status. In the respondents from the 6 municipalities in the regions of Lovech, Plevan and Plovdiv, the percentage is 40%.

All biochemical processes in the body take place in water medium. The stronger the energy of the hydrogen bonds among water molecules, the healthier the person would be. The natural medium is the alkaline medium of liquids in the human body. When the person is born its body contains around 75% of water and in an adult – 55-60%. The conclusion that the person must drink beneficial water comes naturally. During acidification, in order to keep the alkaline pH of the blood, are released calcium and magnesium. With the years the viscosity of the blood increases or simply said “it gets thicker”. That is a reason for cardiovascular diseases.

Mountain water when drunk from the source saturates the body with useful antioxidant negative charges. The path to illnesses is short. During its life man gets older and this is a natural result of the evolution. The DNA replication from a mother cell to two daughter cells is exponential. When the errors are less, man lives longer.

## КНИГОПИС / REFERENCES

1. Ignatov, I., Mosin, O. V., Velikov, B., Bauer, E. Tyminski, G. (2014) Longevity Factors and Mountain Water as Factor. Research in Mountain and Fields Areas in Bulgaria, Civil and Environmental Research, 30(4): 51-60.
2. Van de Guchte, M. et al. (2006) The Complete Genome Sequence of *Lactobacillus bulgaricus* Reveals Extensive and Ongoing Reductive Evolution, PNAS, 103 (24) 9274-9279.
3. Ouwehand, Isolauri & Salminen (2002) Probiotics: an Overview of Beneficial Effects, *Antonie van Leeuwenhoek*, 82(1-4): 279-289.
4. Hickson et al. (2007) Use of probiotic *Lactobacillus* Preparation to Prevent Diarrhoea Associated with Antibiotics: Randomised Double Blind Placebo Controlled Trial, *BMJ*, 335 (7610):80
5. Ignatov, I. & Pesheva, Y. (2018) Studying of the Factors of Longevity in Smolyan Municipality, Rhodope Mountains, Bulgaria as Area of Oxidant/Antioxidant Balance, *Journal of Natural Sciences Research*, 8 (16): 29-42.
6. Simova, E., Beshkova, D. & Dimitrov, Zh. (2009) Characterization and Antimicrobial Spectrum of Bacteriocins Produced by Lactic acid Bacteria Isolated from Traditional Bulgarian Dairy Products, *Journal of Applied Microbiology*, 106 (2): 692-701.
7. Sozzi, T. & Smiley, M. (1980) Antibiotic Resistances of Yogurt Starter Cultures *Streptococcus thermophilus* and *Lactobacillus bulgaricus*, *Applied and Environmental Microbiology*, 40(5): 862-865.
8. Pocock, S.J, Shaper, A.G. & Packham, R.F. (1981) Studies of Water Quality and Cardiovascular Disease in the United Kingdom, *Sci. Total Environ.*, 18: 25-34.
9. Howard, C. & Hopps (1986) Chemical Qualities of Water that Contribute to Human Health in a Positive Way, *Science of the Total Environment*, 54: 207-216.
10. Ignatov I. (2012) Water in the Human Body is Information Bearer about Longevity, Conference on the Physics, Chemistry and Biology of Water, NY, Vermont Photonics.
11. Ignatov, I. & Mosin, O. V. (2013) Structural Mathematical Models Describing Water Clusters, *Journal of Mathematical Theory and Modeling*, 3 (11):72-87.
12. Saykally, R. (2005) Unified Description of Temperature-dependent Hydrogen Bond Rearrangements in Liquid Water. PNAS, 102(40): 14171-14174.
13. Ruiz-Arguelle, G.J. et al., (1980) Red Cell Indices in Normal Adults Residing at Altitude from Sea Level to 2670 Meters, *American Journal of Hematology*, 8 (3): 265-271.
14. Ignatov, I., Mosin, O. V. & Naneva, K. (2012) Water in the Human Body is Information Bearer about Longevity. *Euromedica*, Hanover: 110-111.
15. Ignatov, I. & Mosin, O. V. (2014) Hydrogen Bonds among Molecules in Liquid and Solid State of Water. Modifications of Ice Crystals, *Journal of Health, Medicine and Nursing*, 5: 56-79.
16. Mooijaart, S. et al. (2004) Variation in the SHC1 Gene and Longevity in Humans, *Experimental Gerontology*, 39 (2): 263-268.
17. Orgel, L. (1963) The Maintenance of the Accuracy of Protein Synthesis and its Relevance to Aging, *Biochemistry*, 49: 517-521.
18. Goryainov S.V. (2012) A Model of Phase Transitions in Double-well Morse Potential: Application to Hydrogen Bond. *Physica B*, 407, 4233-4237.
19. Antonov, A. (1995) Research of the Non-equilibrium Processes in the Area in Allocated Systems. Dissertation thesis for degree "Doctor of physical sciences", Blagoevgrad, Sofia.
20. Antonov, A. (1995) Mountain observatory on musalla OM2. Bulgarian Academy of Science, Sofia: 39.
21. Sykes, M. (2007) Simulations of RNA Base Pairs in a Nanodroplet Reveal Solvation-Dependent Stability, PNAS, 104 (30): 12336-12340.
22. Krasnov, V.V. & Gordetsov, A.S. (2009) Infrared Spectral Analysis of Blood Serum as Level of Disturbances of Metabolic Processes in Infusion Children Pathology. *Clinical Medicine*: 83-94 [in Russian].
23. Ignatov, I. & Mosin, O.V. (2014) Methods for Measurements of Water Spectrum. Differential Non-equilibrium Energy Spectrum Method (DNES), *Journal of Health, Medicine and Nursing* 6: 50-72.
24. Ignatov, I., Mosin, O.V. (2015) Water: Solid and Liquid Phases. Nano Structures in the Water in Solid and Liquid Phases, *Journal of Medicine, Physiology and Biophysics*, 9: 82-109.
25. Begona, M. et al. (2000) Magnesium Status and Parameters of the Oxidant-Antioxidant Balance in Patients with Chronic Fatigue: Effects of Supplementation with Magnesium, *Journal of American College for Nutrition*, 19 (3): 374-382.
26. Liv, J., Wang, W., Krafft, T., Li, Y., Zhang, F. & Yuan, F. (2011) Effects of Several Environmental Factors on Longevity and Health of the Human Population of Zhongxiang, Hubei, China, *Biol. Trace Elem. Res.*, 143 (2):702:716.
27. Machlin, L. J., Bendich, A. (1988) Free Radical Tissue Damage: Protective Role of Antioxidant Nutrients, *The FACEB journal*, 1(6): 441-445.
28. Abdullah, A.M., Abdelsalam, E., Abdullah, B. & Khaled, A. (2012) Antioxidant Effects of Zamzam Water in Normal Rats and Those Under Induced-oxidant Stress, *Journal of Medicinal Plants Research*, 6(42):5507-5512.
29. Ignatov, I. & Mosin, O. V. (2014) Isotopic Composition of Water as Main Factor for Longevity, Drug Development and Registration, 9 (4): 146-155.
30. Ignatov, I., Mosin, O.V. (2015) Methods for Research of Mountain and Melt Water as Factor of Longevity. Chemical Composition, NES and DNES Methods for Spectral Analysis. Effects of Calcium, Magnesium, Zinc and Manganese, *Advances in Physics Theories and Applications*, 44: 48-64.

**Адрес за кореспонденция:**

Проф. Игнат Игнатов, дф,  
 Научноизследователски център по медицинска биофизика  
 ул. „Николай Коперник“ 32  
 e-mail: mbioph@dir.bg

**Address for correspondence:**

Prof. Ignat Ignatov DSc  
 Scientific Research Center of Medical Biophysics  
 Sofia 1111, 32 Nikolai Kopernik st., Bulgaria  
 e-mail: mbioph@dir.bg

## ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА ЦЕЗАРОВОТО СЕЧЕНИЕ

<sup>1</sup>Румен Велев, <sup>2</sup>Анета Начева, <sup>2</sup>Никола Василев

<sup>1</sup>II Специализирана акушеро-гинекологична болница за активно лечение „Шейново“, София

<sup>2</sup>Софийски университет „Св. Климент Охридски“, Медицински факултет

### РЕЗЮМЕ

Честотата на цезаровото сечение и последствията от тази операция са разгледани в светлината на следната дефиниция на Световната здравна организация: „Епидемиологията представлява проучване на разпределението и определящото въздействие на свързани със здравето състояния или събития“.

Представени са данни за повишаващата се в последните десетилетия честота на цезарови сечения. Анализирани са индикациите за родоразрешение чрез цезарово сечение. Тези индикации са групирани според техния произход: от страна на пациентите, от страна на медицинския персонал и от страна на преобладаващи в обществото нагласи. Отделено е внимание на т. нар. цезарово сечение по желание на майката.

Рисковете на цезаровото сечение са разделени на клинични, медикосоциални, здравноикономически и съдебно-медицински. Тези рискове могат да доведат до неблагоприятни последици. Неблагоприятните последици от цезарово сечение представляват:

- източник на страдание за отделния индивид;
- аргумент за отричане на достойнствата на медицинската помощ;
- юридически риск за медицинските специалисти и лечебните заведения;
- негативен фактор в оценката за здравната система в дадена страна;
- причина за повишени разходи за медицинско обслужване.

Предложени са подходи за ограничаване на неблагоприятните последици от цезарово сечение до приемлив за обществото минимум.

**Ключови думи:** оперативно родоразрешение, индикации за цезарово сечение, цезарово сечение по желание, усложнения на цезаровото сечение

## EPIDEMIOLOGY OF CAESAREAN DELIVERY

<sup>1</sup>Rumen Velev, <sup>2</sup>Aneta Nacheva, <sup>2</sup>Nikola Vassilev

<sup>1</sup>Second Specialised Obstetrics and Gynaecology Hospital for Active Treatment “Sheynovo”, Sofia

<sup>2</sup>Sofia University “St. Kliment Ohridski”, Faculty of Medicine

### ABSTRACT

The frequency and consequences of caesarean delivery are presented in the light of the following WHO definition: “Epidemiology is the study of the distribution and determinants of health-related states or events.”

Increasing rates of caesarean delivery in both Bulgaria and the United States are discussed in relation to the reasons for operative delivery. The latter have been grouped together in terms of their provenance: from patients, from medical professionals, and from prevailing attitudes within society. Special attention is given to the so-called ‘caesarean delivery on maternal request’.

Risks of caesarean delivery are categorised as medical, medico-social, economic, and medico-legal. All of them may result in unfavourable consequences, namely:

- individual patient’s suffering;
- denial of the merits of medical care;
- legal pursuit of health professionals and institutions;
- negative impact on the assessment of health care systems;
- increased costs of medical care.

Approaches to reduce the unfavourable consequences of caesarean delivery to a socially acceptable minimum are proposed.

**Key words:** Operative delivery, Indications for caesarean delivery, Caesarean delivery on request, Complications of caesarean delivery

## ВЪВЕДЕНИЕ

Според Световната здравна организация (СЗО), епидемиологията се занимава с

- проучвания на разпределението и определящото въздействие на свързани със здравето състояния или събития;
- практическо приложение на резултатите от тези проучвания за контрол върху болестите и други здравни проблеми (33).

Цезаровото сечение безусловно представлява „свързано със здравето събитие“. Това ни дава основание да поставим данните за неговото разпределение (честота) и определящо въздействие (последствия) под шапката на терминна епидемиология.

В съвременното акушерство цезаровото сечение (ЦС) е метод за оперативно родоразрешение, при който плодът и плацентата се изваждат мануално след извършване на абдоминална инцизия (лапаротомия) и последваща маточна инцизия (хистеротомия).

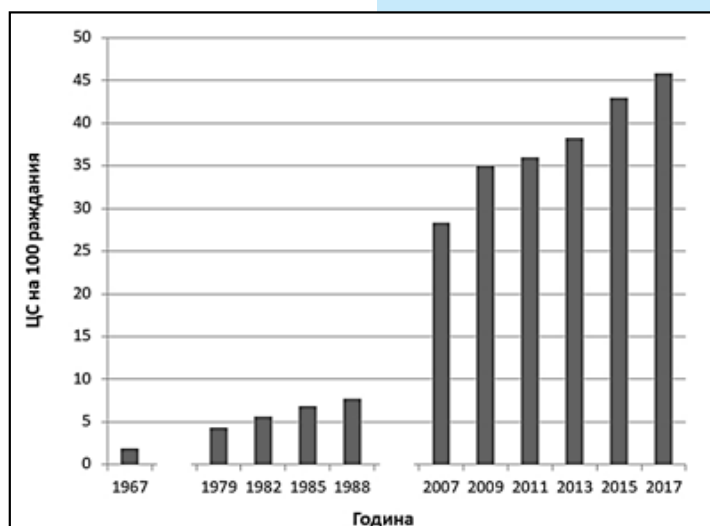
ЦС се практикува като планова (елективна) и като спешна процедура. Освен това различаваме първично ЦС – когато липсва предшестващо ЦС и вторично ЦС – когато е налице предшестващо ЦС.

## ЧЕСТОТА НА ЦЕЗАРОВОТО СЕЧЕНИЕ

В България все повече раждания завършват с ЦС. Докато през 60-те години на миналия век честотата на ЦС у нас е била около 2%, днес тя наближава 50% от всички раждания (фиг. 1).

**Фигура 1.**  
Честота на ЦС в България за периода 1967–2017 година.

Източници: (1, 2, 5).



**Figure 1.**  
Caesarean delivery rates in Bulgaria, 1967–2017.

Sources: (1, 2, 5).

Важно е да се разбере, че това нарастване на честотата не представлява скок, а постепенен преход. Това личи на фиг. 1, но е още по-очевидно на фиг. 2.

## INTRODUCTION

According to the World Health Organization (WHO), epidemiology is:

- the study of the distribution and determinants of health-related states or events;
- the application of this study to the control of diseases and other health problems (33).

Caesaren delivery is most certainly a “health-related event“. Therefore, we have every reason to use the term epidemiology as a common denominator of both its frequency (distribution) and consequences (determinants).

Caesarean delivery (CD) is a method of surgical delivery, consisting in an abdominal incision (laparotomy) and a uterine incision (hysterotomy), followed by manual extraction of fetus(es) and placenta(e).

CD is performed as an elective or an emergency procedure. We also make a distinction between primary CD (in absence of past history of CD) and secondary CD (in presence of such history).

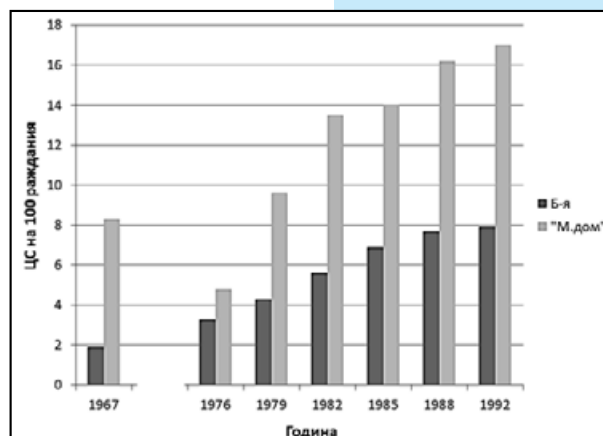
## FREQUENCY OF CAESAREAN DELIVERY

The rate of CD in Bulgaria continues to increase. While it amounted to approximately 2% in the 1960s, today the rate of CD in Bulgaria nears 50% of all births (Figure1).

It is important to understand that the increase in the rate of CD does not represent a leap in numbers, but a gradual increment. This can be seen in Figure 1, yet becomes even more obvious, if we examine the data in Figure 2.

**Фигура. 2.**

Честота на ЦС в България (Б-я) и в университетската акушеро-гинекологична болница „Майчин дом“ – София за периода 1967–1992 година. Източници: (1, 5).

**Figure 2.**

Caesarean delivery rates in Bulgaria (BG) and at the University Obstetrics and Gynaecology Hospital "Maychin Dom" ("MD"), 1967–1992. Sources: (1, 5).

Няма съмнение, че все по-честото прибягване към ЦС е процес, започнал далеч преди „модерните времена“.

Освен нарастване на честотата на ЦС, от фиг. 2 можем да изведем още една закономерност – в големите акушерски центрове (най-голям от които е бил и продължава да бъде Университетската акушеро-гинекологична болница „Майчин дом“ – София) са се извършвали много повече ЦС, отколкото са средните стойности за страната. Това е обяснимо: големите центрове концентрират в себе си случаи с тежка патология на бременността и рискови раждания.

Въпросната закономерност, характерна за България докъм началото на XXI век, отразява честотата на ЦС, извършвани предимно по акушерски индикации (анте- и интрапартални рискове за майката, за плода или за двамата). В днешно време ЦС все по-често се извършва и в отсъствие на акушерски индикации – поради страх от раждане през естествените родилни пътища, избор на дата за раждане на детето, липса на готовност от страна на лекаря да поеме отговорност за вагинално раждане и др. (вж. по-нататък). Така извършените ЦС повишават относителния им дял за страната, при това за сметка на лечебни заведения, където решението за избор на ЦС се подчинява не толкова на медицински, колкото на финансови, психосоциални и др. аргументи. Пример за такива лечебни заведения са частните болници (табл. 1).

**Таблица 1.** Относителен дял на ражданията, завършили с ЦС в България през 2013 година, в зависимост от собствеността на лечебното заведение.

БОЛНИЦИ	БРОЙ РАЖДАНИЯ	ОТНОСИТЕЛЕН ДЯЛ НА ЦС (%)
Общински	19 664	32.51
Държавни	30 529	34.23
Частни	11 469	59.63
<b>ВСИЧКО</b>	<b>61 662</b>	<b>38.40</b>

Източник: (4).

През последните десетилетия честотата на ЦС в световен мащаб също показва значително нарастване. Фиг. 3 дава представа за тази тенденция в САЩ.

Beyond any doubt, the more liberal recourse to CD is a process that began long before the onset of 'post-modern times'.

However, Figure 2 allows us to discern another pattern alongside the increase in CD rates: the bigger obstetrics and gynaecology hospitals in Bulgaria (the largest of them still being the University Obstetrics and Gynaecology Hospital "Maychin Dom", Sofia) used to perform a greater number of CDs than the average for the country. That can be easily explained with the fact that the bigger hospitals generally manage the most severe cases of high-risk pregnancy and high-risk labour.

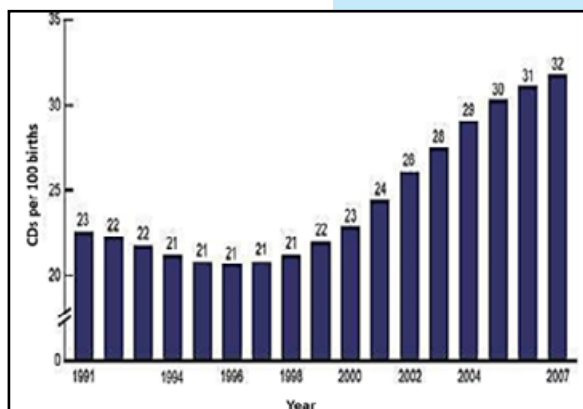
The pattern in question discernible in Bulgaria until the beginning of the 21st century reflects the rate of CDs performed mainly for obstetric reasons (e.g. ante- and intrapartum maternal risk, fetal risk, and maternal/fetal risk). But nowadays, there has also been a growth in the number of CDs performed with no evidence of obstetric reasons, such as fear of vaginal birth, free choosing of the baby's delivery day, unpreparedness of the obstetrician to assume responsibility for a vaginal delivery, etc. (See below). These cases augment the relative share of CDs in Bulgaria at the expense of such health providers which base the decision to perform a CD not so much on medical, but rather on financial, psychosocial, and other related reasons. A case in point are private hospitals (Table 1).

**Table 1.** Caesarean delivery rate in Bulgaria (2013), depending on the ownership of health care facilities. Source: (4).

HOSPITALS	NUMBER OF BIRTHS	CD RATE (%)
<i>Municipal</i>	19 664	32.51
<i>State-owned</i>	30 529	34.23
<i>Private</i>	11 469	59.63
<b>TOTAL</b>	<b>61 662</b>	<b>38.40</b>

Source: (4).

The rate of CDs worldwide has also revealed a significant increase over the last few decades. The graph below (Figure 3) showcases the existence of this trend in the United States.



**Фигура 3.**  
Честота на ЦС в САЩ за периода 1991–2007 година.

Източник: (28).

**Figure 3.**  
Caesarean delivery rates in the USA (1991–2007).

Source: (28).

Напоследък трендът от фиг. 3 като че ли започва да стацонира. По данни на CDC (Centers for Disease Control and Prevention) през 2014 година ражданията с ЦС в САЩ са колкото през 2007 година – 32.2% от всички раждания (9). Този седемгодишен застой в статистиките за ЦС в САЩ безспорно е свързан с действията на Американското дружество на акушери и гинеколози (ACOG) и Дружеството по майчино-фетална медицина (SMFM). Тези авторитетни организации неотдавна обнародваха съвместни препоръки за добра медицинска практика, целящи максимална превенция на първичното ЦС (8, 13). Защо именно на първичното – защото веднъж извършено, ЦС се превръща в една от най-честите индикации за последващо ЦС. Тези препоръки са девет. По-долу цитираме пет от тях:

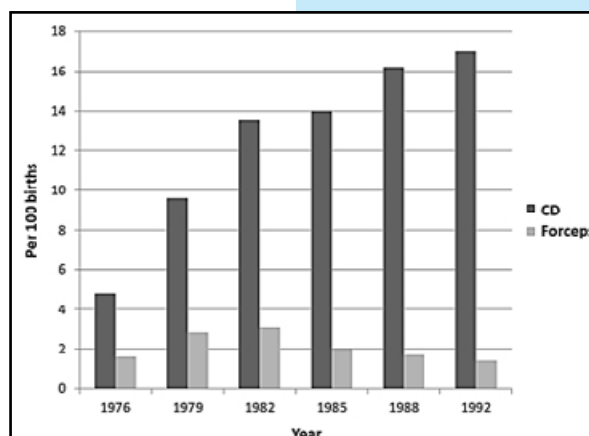
- При удължена латентна фаза на раждането да не се избързва с ЦС.
- За начало на активната фаза да се приеме разкритие на цервикалния канал 6 cm, вместо досега приеманото разкритие 4 cm.
- Допустимото времетраене на периода на изгонване да се удължи до 2 и повече h за многораждали и до 3 и повече h за първескини. Това важи с особена сила след приложение на техники за регионално обезболяване.
- Когато първият близък при двуплодна бременност е в главично предлежание, да се предприеме пробно раждане.
- Да се използват по-често акушерски операции за подпомагане на изгонването, напр. налагане на форцепс.

Последната от цитираните препоръки е особено интересна в светлината на данните, илюстрирани на фиг. 4.

It seems the trend represented in Figure 3 has begun to stabilise of late. According to data of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), in 2014, the number of CDs in the United States equalled the 2007 rate, i.e. 32.2% of all births ([9]). This seven-year-long ‘stagnation’ in the US statistics of CDs is most definitely related to the activities of the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) and the Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Recently, the two widely respected organisations in question released joint guidelines for the safe prevention of primary CD (8, 13). Why of primary CD only? Because once performed, CD becomes one of the leading indications for subsequent CD. The guidelines contain nine recommendations. Here are five of them:

- Prolonged latent phase labour should be permitted before resorting to CD.
- The start of active phase labour could be defined as cervical dilatation of 6 cm, rather than 4 cm.
- The permissible duration of the second period of labour should be prolonged to 2 and more hours for multiparous parturients, to 3 and more hours for primiparous ones, and even longer if regional anaesthesia is applied.
- If the first twin is in cephalic presentation, twin gestations should be permitted a trial of labour.
- Techniques to aid vaginal delivery, e.g. the use of forceps, are recommended.

The latter recommendation is particularly interesting, especially in the light of the evidence shown in Figure 4.



**Фигура 4.**  
Честота на ЦС и на екстракция на плода с форцепс в Университетската акушеро-гинекологична болница „Майчин дом“ – София за периода 1976–1992 година.

Източници: (1, 5).

**Figure 4.**  
Caesarean and forceps delivery rates at the University Obstetrics and Gynaecology Hospital “Maychin Dom”, 1976–1992.

Sources: (1, 5).



Вижда се, че честотата на екстракцията с форцепс започва да спада с по-чувствително повишаване честотата на ЦС.

Причините за нарастващата честота на ЦС в най-добрия случай могат да се окажат като противоречиви. Тук намират място причини, произтичащи от:

- бременната жена, нейното неродено дете и нейното обкръжение (можем да обединим всички изредени лица с названието „пациенти“);
- медицинските специалисти, които оказват помощ на пациентите било чрез даване на съвет, било чрез приложение на медицински, включително оперативни процедури;
- преобладаващи в обществото нагласи.

### Причини за избор на родоразрешение чрез ЦС, произтичащи от пациентите

Тези причини могат да се групират в две категории: медицински и немедицински.

- **Медицинските причини за ЦС**, произтичащи от пациентите, се обединяват с понятието „акушерски индикации“. Те могат да са от страна на майката, от страна на плода или от страна на двамата. В табл. 2 са резюмирани по-важните от тях.

**Таблица 2.** По-важни акушерски индикации за оперативно родоразрешение чрез ЦС.

ИНДИКАЦИИ ОТ СТРАНА НА МАЙКАТА	ИНДИКАЦИИ ОТ СТРАНА НА ПЛОДА	ИНДИКАЦИИ ОТ СТРАНА НА МАЙКАТА И ПЛОДА
Прекарано ЦС	Prevention of fetal morbidity and mortality due to birth injury.	Патологична инсерция на плацентата (placenta praevia, placenta accreta ÷ percreta).
Препятствия пред слизането на плода (включва тумори, обемисти остри кондиоми, някои вагинални септуми и др.).	Fetal lie other than longitudinal.	Пелви-фетална диспропорция, довела до ненапредване на раждането.
Сърдечни заболявания, които контраиндират напъване (според [27]).	Патологични главични предлежания.	Състояния, които контраиндират родилна дейност.
	Седалищно предлежание <ul style="list-style-type: none"> <li>• при незрял плод;</li> <li>• различно от „чисто“.</li> </ul>	
	Някои вродени малформации и заболявания на скелета.	
	Аntenатална инфекция.	
	Продължителна интраутеринна ацидоза.	

Obviously, forceps delivery rates have decreased with a more noticeable increase in CD delivery rates.

The reasons for the increasing rate of CDs can be described as ‘controversial’ at best. These include reasons arising from:

- the pregnant woman, her unborn baby, and the people surrounding the mother (we could unite them all under the term “patients”);
- the medical specialists who aid patients either by giving them advice, or by performing on them medical procedures, including surgical ones;
- the prevailing attitudes within society.

### Reasons for elective CD that arise from patients

These can be divided into two categories: medical and non-medical.

- **The medical reasons for a CD** that arise from patients are united under the term “obstetric indications“. The latter can be maternal, fetal, or maternal and fetal. Table 2 summarises the more important ones among them.

**Table 2.** Basic obstetric indications for CD.

MATERNAL INDICATIONS	FETAL INDICATIONS	MATERNAL/ FETAL INDICATIONS
Repeat CD.	Prevention of fetal morbidity and mortality due to birth injury.	Pathological insertion of the placenta (placenta praevia, placenta accreta ÷ percreta).
Obstacles to fetal descent (incl. tumours, large genital warts, some vaginal septa, etc.).	Fetal lie other than longitudinal.	Labour arrest due to cephalopelvic disproportion.
Cardiac conditions that preclude pushing (according to [27]).	Cephalic malpresentations	All kinds of contraindications for labour.
	Breech presentation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• of immature fetus;</li> <li>• other than “frank”.</li> </ul>	
	Certain congenital abnormalities.	
	Antenatal infection.	
	Long-lasting fetal acidosis.	

Най-честите акушерски индикации за ЦС са прекарано ЦС, седалищно предлежание, дистокии и интраутеринно страдание на плода. Относителният дял на тези четири индикации достига 85 % от всички извършени ЦС (23).

- **Немедицинските причини за ЦС**, произтичащи от пациентите, се обединяват с понятието **ЦС по желание** (ЦСПЖ). Изразител на това желание по правило е майката, но почти винаги съществува и принос на нейното обкръжение. Майката желае да роди с ЦС по една или повече от следните причини (без непременно да ги споделя):
  - страх от раждане през естествените родилни пътища;
  - опасения, че в тялото ѝ ще останат белези на прекарано раждане;
  - избор на дата (понякога – и час) за раждане на детето;
  - при условие, че повечето ѝ роднини и познати са родили с ЦС – стремеж „да не падне по-долу“;
  - други причини.

Отношението на медицинското съсловие към ЦСПЖ не е еднозначно. В България ЦСПЖ нито е изрично разрешено, нито е изрично забранено. На XXIV Национална акушерска конференция, проведена в гр. Китен през 2005 година, е прието консенсусно решение, което окачествява ЦСПЖ като допустимо (3). Това консенсусно решение не поражда каквито и да било правни последиствия. До ден днешен в България ЦСПЖ е дискусабилна (и охотно дискутирана) тема, но в замяна на това намира широко практическо приложение.

СЗО и Международната федерация на гинеколози и акушери (FIGO) не са престанали да препоръчват избора на родоразрешение да клони към вагинално раждане. В САЩ по отношение на ЦСПЖ са възприети препоръките на ACOG и националните институти по здравеопазване (NIH). По-долу цитираме част от тези препоръки (6, 22):

- В отсъствие на индикации за ЦС от страна на майката или на плода, да се дава предпочитание на вагинално раждане.
- Преди 39-та гестационна седмица ЦСПЖ да се предприема само след верификация на белодробната зрялост на плода.
- Да се избягва ЦСПЖ при жени, които имат намерение да раждат още деца.
- Липсата на ефективно обезболяване на раждането да не се приема като индикация за ЦСПЖ.

В препоръките на NIH са включени и ползите от ЦСПЖ. Като основна полза се изтъква понижената честота на постпартални хеморагии за майката и на родилен травматизъм за новороденото. Общо взето, напоследък сякаш се налага тенденцията с ЦС да се свързват повече рискове, отколкото ползи (12).

The most common obstetric indications for CD include repeat CD, breech presentation, labour dystocia, and fetal distress. According to (23), the relative share of these four indications reaches 85% of all CDs.

**The non-medical reasons for CD** that arise from patients are generally referred to as **CD on maternal request** (CDMR). Usually, it is the mother who voices the decision, but in almost all cases the people surrounding her also play a part. The mother wishes to have a CD due to one or several of the following reasons (without necessarily pointing them out explicitly):

- fear of vaginal birth;
- apprehensions that her body will be stigmatised by the experience of vaginal birth;
- choice of date (and sometimes even time of day) of the baby's birth;
- a willingness to be 'on a par' with other women, given that most of her female relatives and acquaintances have had a CD;
- other.

The attitude of the medical community towards CDMR is not unequivocal. In Bulgaria, CDMR is neither strictly permitted, nor strictly prohibited. In 2005, at the 24th annual National Obstetrical Conference that took place in the town of Kiten, a consensus decision was made to define CDMR as admissible (cf. 3). However, this consensus decision has been bound to no legal consequences. Even today, CDMR continues to be a debatable (and eagerly discussed) subject, and yet it is being widely applied by obstetricians in their practice.

WHO and the Fédération Internationale des Gynécologues et Obstétriciens (FIGO) are constantly issuing recommendations that vaginal delivery should be the method of choice. US practitioners have adopted the guidelines of the ACOG and the National Institutes of Health (NIH) regarding CDMR. Here are some of them, as quoted by (6, 22):

- Unless there are maternal or fetal indications for CD, vaginal delivery should be recommended.
- CDMR should not be performed before 39 weeks' gestation without verifying fetal lung maturity.
- CDMR is not recommended for women who want more children.
- The inavailability of effective analgesia should not be treated as an indication for CDMR.

The NIH guidelines include also the benefits of CDMR. They state as a primary benefit the reduced rate of postpartum haemorrhage in the mother and birth injuries in the newborn. In general, we witness at present a tendency on the part of obstetricians/gynaecologists to associate CD with more risks and fewer benefits (12).

### **Причини за избор на родоразрешение чрез ЦС, произтичащи от медицинските специалисти**

И тук можем да обособим две категории: медицински и немедицински причини.

**Медицинските причини за ЦС**, произтичащи от медицинския персонал, всъщност се състоят в погрешна преценка за съществуване или възникване на акушерски индикации за оперативно родоразрешение. Погрешната преценка води до извършване на неиндицирано ЦС, без да са налице скрити (или явни) други мотиви. От правно-деонтологична гледна точка такъв развой следва да се определи като **лекарска грешка**.

**Немедицинските причини за ЦС**, произтичащи от медицинския персонал, имат в основата си следните нагласи на медицинския специалист:

- стремеж към избягване на непредвидими ситуации, свързани с раждане през естествените родилни пътища;
- нежелание да се приемат неудобствата, свързани с поемане на ангажимент за водене на такова раждане;
- неувереност в собствената професионална компетентност;
- съобразяване на датата за планово ЦС с лични ангажименти (отпуски, командировки, събития);
- обвързаност с нерегламентирани плащания;
- други.

Тези нагласи по правило не се афишират, т.е. те представляват скрити мотиви. ЦС, извършено на базата на скрити мотиви, по принцип е неиндицирано. От правно-деонтологична гледна точка такъв развой следва да се определи (най-мекото казано) като **непредпазливи действия** и/или **незнание на професията**.

### **Причини за избор на родоразрешение чрез ЦС, произтичащи от преобладаващи в обществото нагласи**

Преобладаващи в обществото нагласи, които стават причина за избор на ЦС, със сигурност заслужават задълбочен анализ. Такъв анализ би излязъл извън обхвата на настоящия текст.

## **НЕБЛАГОПРИЯТНИ ПОСЛЕДСТВИЯ ОТ ЦЕЗАРОВО СЕЧЕНИЕ**

Подобно на всяка оперативна намеса, ЦС крие риск от неблагоприятни последици. По данни на Landon майчината болестност и смъртност след ЦС са двойно по-високи отколкото след вагинално раждане (20). Тези стряскащи показатели се дължат както на оперативната намеса, така и на болестните състояния, довели до прибавяне към ЦС. Уточняването на патогенеза и танатогенеза

### **Reasons for elective CD that arise from medical professionals**

These can also fall into two categories: medical and non-medical reasons.

**The medical reasons for elective CD** that arise from medical professionals comprise the wrong judgement whether obstetric indications for surgical delivery exist or have occurred in the course of labour. This poor judgement leads to the performance of a non-indicated CD, but without the presence of any other ulterior (or clear) motives. From a medico-legal point of view, such a development is considered medical malpractice and should be defined as a **negligence tort**.

**The non-medical reasons for elective CD** that arise from medical professionals have at their core the following attitudes shared by some obstetricians:

- willingness to avoid unpredictable situations related to vaginal delivery;
- unwillingness to accept the inconveniences related to the commitment of managing a vaginal delivery;
- lack of confidence in their own professional competence;
- agreeing the date for planned CD with personal agenda (e.g. paid leave dates, business trips, events, etc.);
- involvement of non-regulated payments;
- other.

As a rule, these attitudes are not overtly demonstrated, i.e. they represent ulterior motives. In principle, when the performance of a CD is based on ulterior motives, it is non-indicated. From a medico-legal point of view, such a development is considered medical malpractice and should be defined as an **intentional tort**.

### **Reasons for elective CD that arise from prevailing attitudes within society**

The prevailing attitudes within society that lead to elective CD most certainly require further and more thorough analysis. However, such analysis would fall outside the scope and focus of this article.

## **UNFAVOURABLE CONSEQUENCES OF CAESAREAN DELIVERY**

Like with any other surgical intervention, CD is associated with risk of unfavourable consequences too. According to data quoted by (20), maternal morbidity and mortality associated with CD are twice the rate after a vaginal delivery. These alarming indices are the result of the surgical procedure itself, on the one hand, and of the abnormal conditions that lead to the performance

неза в случаи с неблагоприятни последствия от ЦС често е извънредно трудно.

Доколкото пациентите, подложени на ЦС са поне двама, съществуват рисковете както за майката, така и за плода. След анализ на рисковете (вж. по-нататък) се убеждаваме, че ЦС е по-рисково за майката, отколкото за нейното поколение.

### **Рискове за майката**

- **Хеморагичен риск** (риск от ексцесивно кървене).

Реализирането на този риск до голяма степен е въпрос на техника, но не само. Класически пример за хеморагичен риск при ЦС е кървенето от маточния разрез при ниско прикрепяне на плацентата по предна маточна стена.

По време на ЦС и непосредствено след операцията можем да се сблъскаме с хеморагии, причинени от оперативна травма или от маточна атония. Предразполагащи фактори за маточна атония са двуплодна или многоплодна бременност, хидрамнион и неуспешно пробно раждане с продължително приложение на високи дози окситоцин (15).

Повишен късен хеморагичен риск се обуславя от настъпване на ръбцова маточна руптура при раждане след прекарано ЦС.

- **Инфекциозен риск**

Честотата на ендомиометрит след ЦС е 20 пъти по-висока отколкото след вагинално раждане (16). Приложението на периперативна антибиотична профилактика силно намалява заболяемостта от ендомиометрит (28).

Данните за честота на инфекцията на кожния разрез след ЦС са нееднозначни – варира между 2.5 и 15%, но при развит ante partum хорионамнионит такава инфекция може да се развие в над 20% (30).

Друго инфекциозно усложнение на ЦС е възникването на септичен тазов тромбофлебит. Появата му обуславя фебрилно състояние, рефрактерно на антибиотична терапия. Това усложнение засяга 2% от жените, развили било ендомиометрит, било ранева инфекция, било и двете (10).

Към инфекциозните усложнения на ЦС спада и уроинфекцията, вероятно улеснена от оставянето на траен катетър в пикочния мехур. Постоперативна уроинфекция наблюдаваме в 2–16 % от жените, прекарвали ЦС (16).

- **Тромбоемболичен риск**

Предразположението на бременни жени към дълбока венозна тромбоза (0.5–1 случай на 500 бременни (11, 18) нараства от 3 до 5 пъти след прекарано ЦС (18). При липса на лечение една на всеки 4 пациентки с дълбока венозна тромбоза прекарва епизод на белодробна емболия, като 15% от тези епизоди могат да завършат със смъртен изход (32).

- **Риск от интраоперативна увреда на матка и съседни органи** (28).

of a CD, on the other. Often, it is extremely difficult to establish the precise pathogenesis and thanatogenesis in cases of unfavourable consequences of CD.

Given that CD involves two patients at least, it is associated with risks for the mother and the fetus. Following a risk analysis (See below), the logical conclusion is that CD is associated with a greater risk for the mother than for her offspring.

### **Risks for the mother**

- **Risk of haemorrhage** (excessive bleeding).

The reality of this risk is largely, but not entirely, a matter of surgical technique. A classical example of a risk of haemorrhage associated with CD is the bleeding from the uterine incision in cases of low-lying placenta inserted on the anterior uterine wall.

During a CD and immediately before the surgical procedure we can be faced with different types of haemorrhage caused by surgical injury or uterine atony. Conditions that can predispose to uterine atony include twin or multiple pregnancy, polyhydramnios, and unsuccessful trial of labour with prolonged administration of augmenting oxytocin (15).

The occurrence of a uterine scar rupture during vaginal birth after CD is a reason for an increase in the long-term risk of haemorrhage.

- **Risk of infection.**

The rate of endomyometritis after a CD is 20-fold higher than with a vaginal delivery (16). The use of perioperative antimicrobial prophylaxis reduces greatly the incidence of endomyometritis (28).

The data for the incidence of the skin wound infection after a CD is not uniform: rates fluctuate between 2.5% and 15%, but in full-blown antepartum chorioamnionitis this infection might develop in over 20% of cases (30).

Another infectious complication associated with CD is the occurrence of septic pelvic thrombophlebitis. Its development leads to a febrile condition that fails to respond to broad-spectrum antibiotics. According to (10), this complication affects 2% of the women with either endomyometritis, or a wound infection, or both.

The urinary tract infection, probably facilitated by the placing of an indwelling catheter into the urinary bladder, is also an infectious complication. Postoperative urinary tract infection has been observed in 2–16 % of the women who have undergone a CD (16).

- **Risk of thromboembolism.**

The predisposition of pregnant women to deep venous thrombosis (0.5–1 cases per 500 patients, according to (11,18) increases 3- to 5-fold after a CD (18). In absence of treatment, one in four patients with deep venous thrombosis suffers an episode of pulmonary embolism, 15% of which may result in the patient's death (32).

- **Risk of intraoperative injury to the uterus and the adjacent organs** (the statistical data in this section have been quoted after (28).

Маточната инцизия може да се усложни с разкъсване. Това обикновено става в посока встрани или надолу, като понякога е засегната и широката маточна връзка.

Лезиите на пикочен мехур са редки. По-често се срещат при *ruptura uteri intra partum* (в над 10% от случаите) и по време на цезарова хистеректомия (в около 4%). Лезии на уретер могат да възникнат в 0.1% от всички ЦС и в 0.5% от цезаровите хистеректомии.

Лезии на черво се установяват при по-малко от 0.1% от всички ЦС.

- **Риск от занижено качество на живот в ранния следоперативен период.**

Възстановяването на родилките след ЦС е малко по-бавно, отколкото след вагинално раждане. Това не оказва съществено влияние върху качеството на живот на тези родилки.

Нерядко след ЦС наблюдаваме постоперативен метеоризъм, особено след по-настоятелно приложение на наркотични аналгетици. Бавното възстановяване на чревната перисталтика налага изследване на водно-електролитния баланс (19).

Някои от жените, прекарали ЦС, се оплакват от хронична тазова болка, най-вероятно свързана с образуване на интраабдоминални сраствания. Това оплакване е по-характерно за жени, прекарали повече от едно ЦС (28).

- **Риск от късни усложнения** (усложнения при последващи бременности и раждания).

Рискът от *ruptura uteri intra partum* след ЦС с напречен маточен срез е около 1%. След ЦС с надлъжен маточен срез този риск е доста по-висок – близо 10 %, като половината от инцидентите възникват *ante partum* (20).

При бременности, последващи прекарано ЦС, се повишава вероятността плацентата да се инсерира по предната стена на долния маточен сегмент. Понякога това води до формиране на истинска *placenta praevia*.

Ниско прикрепените и предлежащите плаценти, развити след прекарано ЦС, нерядко се усложняват с дълбоко проникване на плацентарните въси в маточната стена (*placenta accreta–increta–percreta*). Усложняването на *placenta praevia* с *placenta accreta* в отсъствие на предшестващо ЦС е около 4%. След прекарано едно ЦС 25% от случаите с *placenta praevia* са усложнени с *placenta accreta*. След две прекарани ЦС 40% от предлежащите плаценти са и *accretae* (14).

### **Рискове за поколението**

Доказано е, че децата, родени чрез ЦС между началото на 37-а и края на 38-а гестационна седмица имат по-висока болестност и смъртност от деца, родени след началото на 39-а гестационна седмица (7, 31). Възможно е, ЦС крие риск от нарушена неонатална адаптация, независимо от гестационната възраст и достигнатата степен на зрялост.

Lacerations are a possible complication of the uterine incision. Usually, these lacerations extend laterally or inferiorly, sometimes into the broad ligament.

Bladder injuries are rather rare. They are more common after an intrapartum uterine rupture (in more than 10% of cases) and during a caesarean hysterectomy (in approximately 4% of cases). Injury to the ureters can occur in 0.1% of all CDs, and in 0.5 % of all caesarean hysterectomies.

Bowel lesions have been reported in less than 0.1 % of all CDs.

- **Risk of reduced quality of life in the early postoperative period.**

Patients who undergo a CD usually take slightly longer to fully recover than those who have a vaginal delivery. However, their quality of life is not too adversely affected.

Occasionally, after a CD some patients may experience a slow return of bowel function, especially with more insistent use of narcotic analgesics. The slow return of the bowel function requires evaluation of fluid and electrolyte status (19).

Some women who have undergone a CD can complain of chronic pelvic pain, most probably associated with intra-abdominal adhesions. The latter complaint is more common in women with multiple CDs (28).

- **Risk of long-term complications** (complications in future pregnancies and deliveries).

The risk of intrapartum uterine rupture after a low transverse uterine incision is approximately 1%. With a vertical uterine incision this risk increases considerably amounting to nearly 10%, with half of the adverse events occurring before the onset of labour (20).

During pregnancies following a CD, the probability that placentation take place on the anterior wall of the lower uterine segment increases. Occasionally, this can lead to the development of true *placenta praevia*.

Low-lying placenta and true *placenta praevia* that develop after a CD are sometimes complicated by deep penetration of placental villi into the uterine wall (*placenta accreta–increta–percreta*). In the absence of a previous CD, *placenta praevia* gets complicated by *placenta accreta* in approximately 4% of cases. With one previous CD, 25% of the *placenta praevia* cases get complicated by *placenta accreta*. With two previous CDs, 40% of the *placentae praeviae* become also *accretae* (14).

### **Risks for the offspring**

It has been established that the caesarean-born children delivered between the beginning of 37th gestational week and the end of 38th gestational week have a higher morbidity and mortality rates than those delivered after the beginning of 39th gestational week (7, 31). In fact, CD runs a risk of impaired neonatal adaptation regardless of the gestational age and the degree of maturity.

Допуска се, че майчината микрофлора, контаминираща плода в хода на вагинално раждане, играе съществена роля в изграждане на имунните защити на новороденото. Липсата на такава контаминация при абдоминално родоразрешение се свързва с леки форми на имуен дефицит при деца, родени чрез ЦС (21).

Напоследък се появяват данни, че деца, родени чрез ЦС, по-често развиват свръхтегло в по-късна (вкл. ранна зряла) възраст. Тези данни непременно ще станат обект на бъдещи проучвания (34).

Усвояването на учебния материал от деца, родени чрез ЦС, е отдавнашна тема за научни и полунаучни спекулации. Съвсем наскоро се появи публикация (24), в която с помощта на прецизен статистически апарат се доказват по-ниски учебни резултати при деца на възраст между 4 и 9 години, родени чрез ЦС.

Заслужава отбелязване фактът, че многократно повишената честота на ЦС през последните десетилетия не доведе до понижена честота на детската церебрална парализа (17).

### **Рискове, споделени и от двамата пациенти**

Такива рискове са:

- анестезиологичен и реанимационен риск, в пряка зависимост от множество фактори, включително от продължителността на операцията;
- травматичен риск.

За възникване и реализиране на всеки от споменатите рискове съществуват разнообразни причини, отключващи разнообразни патогенетични механизми. Така например, инфекциозният риск за майката може да възникне и да се реализира по една или повече от следните причини:

- предварително контаминиран терен (напр. присъствие на силно вирулентни цервиковагинални патогени при запазен околоплоден мехур или хориоамнионит, развил се след пукане на околоплодния мехур);
- инсуфициентна асептика;
- инсуфициентна антисептика;
- недостатъчно добре овладяна оперативна техника, причиняваща възникване на течни колекции (най-често – хематоми) или прекомерно травмиране на тъканите (т. нар. хистологичен травматизъм);
- други.

Изброените дотук рискове са чисто клинични. ЦС е източник и на други, недотам клинични рискове. Следва кратка характеристика на медикосоциални, здравноикономически и съдебномедицински рискове, произтичащи от прилагане на оперативно родоразрешение чрез ЦС.

Медикосоциалните и здравноикономическите рискове, свързани с ЦС, са многообразни. Ето някои от тях:

- влошаване на важни здравно-демографски показатели, отразяващи нивото на здравната система в дадена

It has been suggested that the maternal microbiota that contaminate the fetus in the course of the vaginal delivery play a significant role in the building of the immune defences of the newborn. The absence of such contamination, as in the case of abdominal delivery, has been associated with mild forms of immune deficiency in caesarean-born children (21).

Recently, there have been reports associating caesarean birth with increased risk of obesity later in life (including in early adulthood). These findings will definitely become the subject of further research (34).

The academic performance of caesarean-born children has long since been the topic of scientific and pseudoscientific speculations. Quite recently, (24) published an article in which the lower performance results among caesarean-born children aged 4–9 are proved with the help of elaborate statistical methodology.

It is also worth mentioning that the manifold increase in the rate of CDs in recent decades has not led to a decrease in the incidence of cerebral palsy (17).

### **Risks shared by both patients**

These include:

- anaesthesiological and post-operative recovery risk associated directly with a multitude of factors, including the operation's duration;
- risk of injuries.

There are various causes that trigger numerous pathogenic pathways leading to the occurrence and reality of each of the aforementioned types of risk. Thus, the risk of infection for the mother could occur and become a fact due to one or several of the following causes:

- a terrain that has been contaminated in advance (e.g. presence of highly virulent cervicovaginal pathogens when the membranes stay intact, or in the event of chorioamnionitis developing after the rupture of membranes);
- inadequate application of aseptic techniques;
- inadequate application of antiseptics techniques;
- inadequate mastering of surgical techniques resulting in the formation of liquid collections (most commonly, haematomas) or in excessive tissue injury (also known as 'histological trauma');
- other.

The types of risk we have listed so far are purely medical. However, CD could be the source of other risks that are not entirely medical. Next, we offer an overview of the medico-social, medico-economic, and medico-legal risks that arise from the practice of CD.

There is a great variety of medico-social and medico-economic risks associated with CD. Here is an incomplete list:

- aggravation in important health demographic indices that reflect the level of the health care system of the

страна (майчина болестност и смъртност, перинатална болестност и смъртност);

- продължителна нетрудоспособност на жени в трудоспособна възраст;
- намалена фертилност на жени във фертилна възраст;
- оскъпяване на медицинските грижи за майки, раждащи чрез ЦС и за родените от тях деца;
- леки форми на имунен дефицит, затруднена социализация и сколаризация на деца, родени чрез ЦС;
- поощряване на медицинското съсловие към игнориране на медицински аргументи за сметка на житейски, характерологични и/или финансови такива;
- поощряване на групи за натиск, отричащи достойнствата на медицинската помощ и, в частност, на родилната помощ.

Съдебномедицинските рискове, свързани с ЦС, са постоянна заплаха за съсловието ни. Извършването или неизвършването на ЦС спада към най-честите обстоятелства, обект на съдебномедицинска експертиза. Правоприлагащите органи искат от експертите да дадат своите заключения по следните въпроси:

- дали конкретно ЦС е било наистина индицирано;
- дали конкретно ЦС е било своевременно;
- дали конкретно раждане, водено през естествените родови пътища, не е налагало родоразрешение чрез ЦС;
- дали усложненията, настъпили при/след конкретно ЦС, се дължат на виновно поведение от страна на медицинския екип или отделни негови членове.

Съдебномедицинските рискове на ЦС имат и обратна сила. Страхът от евентуална намеса на правоприлагащите органи води до по-безкритично поставяне на индикации за ЦС и оттук – до произволно прибягване към тази операция (25).

Пред съвременния акушер-гинеколог се поставят проблемите за коректни индикации и най-подходяща оперативна техника на ЦС.

Вече съществуват международно признати класификации, които позволяват стандартизиране на индицирането, оценяването, мониторирането и сравняването на резултати от ЦС. Такава е класификацията на Робсън (26), препоръчвана от СЗО.

Продължават търсенията за максимално удовлетворяваща техника на ЦС. Техниката трябва да е безопасна, отнемаща малко време, лесна, с минимални интра- и постоперативни усложнения, осигуряваща здрав маточен цикатрикс и не на последно място евтина и бързоусвояема.

country (maternal morbidity and mortality, perinatal morbidity and mortality);

- prolonged periods of inability to work in women of able-bodied age;
- decreased fertility in women of reproductive age;
- increase in costs of medical care for women undergoing a CD and for their children;
- mild forms of immune deficiency, and difficulties in socialisation and schooling in caesarean-born children;
- encouragement of medical professionals to ignore medical reasons at the expense of matters pertaining to the agenda and the character of the practitioner, and/or financial reasons;
- encouragement of pressure groups that deny the advantages of medical care, in general, and delivery care, in particular.

The medico-legal risks associated with CD are a constant threat to our fellow practitioners. The performance or non-performance of a CD are two of the most common circumstances that become the subject of medico-legal expertise. The various bodies responsible for the enforcement of the laws require their experts to give a professional opinion whether:

- a certain CD has actually been indicated;
- the performance of a certain CD has actually been timely;
- a certain delivery managed as vaginal has not in fact required a CD;
- the complications that occurred at the time of or after a certain CD, have not been the result of a wrongful act on the part of the medical team or some of its members.

But there is another side to medico-legal risks. The fear of possible intervention by law enforcement bodies leads to more indiscriminate identifying of indications for a CD, and hence, to more random resorting to the procedure (25).

Nowadays, obstetricians and gynaecologists are faced with the issue of identifying the correct indications and the most appropriate technique for CD.

Classifications allowing the standardisation of indications and the assessment, monitoring, and comparing of the outcomes of CD have already been developed and recognised internationally. One example is the Robson classification (26) that has been recommended by WHO.

Research continues on finding a technique for CD that will be as satisfying as possible. It needs to be safe, less time-consuming, easy to perform, with minimum intra- and postoperative complications, while providing a healthy uterine cicatrix, and, last but not least, it should be cheap and quick to acquire by practitioners.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Честотата на акушерската операция ЦС, като метод за родоразрешение, нараства както в България, така и в световен мащаб. Значителна част от днешните ЦС се извършват по неубедителни индикации, по неправилно поставени индикации или в отсъствие на индикации. Засага е много трудно да се набележат мерки за ограничаване на практиката да се извършват неиндицирани ЦС.

Рисковете, присъщи на ЦС, могат да станат причина за възникване на неблагоприятни последици. Неблагоприятните последици от ЦС представляват:

- източник на страдание за отделния индивид;
- аргумент за отричане на достойнствата на медицинската помощ и, в частност, на родилната помощ;
- юридически риск за медицинските специалисти и лечебните заведения;
- негативен фактор в оценката за здравната система в дадена страна.

Тези неблагоприятни последици могат да бъдат сведени до приемлив за обществото минимум чрез два подхода, а именно:

1. **Стандартизиране на индикациите за оперативно родоразрешение чрез ЦС, усъвършенстване на техниката за извършването му, оптимизиране на предоперативната подготовка на пациентите и следоперативните грижи за тях.** Такъв подход ще намали относителния дял на неблагоприятни последици от ЦС спрямо общия брой извършени операции.
2. **Увеличаване на броя раждания през естествените родилни пътища за сметка на родоразрешенията чрез ЦС.** Този подход ще намали абсолютния брой на ЦС, а оттук – и на неблагоприятните последици от операцията.

Като допълнителен ефект на двата подхода следва да се отчете тяхното позитивно отражение върху разходите за медицинска помощ.

## КНИГОПИС / REFERENCES

1. Василев Н. Годишен отчет за работата на Родилна клиника на НИАГ, необнар., 1987.  
Vassilev N. Annual Report on the Activities of the Delivery Rooms in the National Institute of Obstetrics and Gynaecology. Unpublished, 1987 (in Bulgarian).
2. Национален център по обществено здраве и анализи: База данни, 2018.  
National Centre of Public Health and Analyses: Database, 2018 (in Bulgarian).
3. Национална акушерска конференция (XXIV). Акушерство и гинекология 44, Suppl. 3: 6-10, 2005.  
National Obstetrical Conference (XXIV). Akusherstvo i Ginekologiya 44, Suppl. 3: 6-10, 2005 (in Bulgarian).

## CONCLUSIONS

The frequency of CD as an obstetrical surgical procedure has been increasing both in Bulgaria and globally. At present, a considerable part of CDs are being performed on unconvincing indications, on wrongfully identified indications, or in absence of indications. For the time being, it is very difficult to map out measures to curb the practice of performing non-indicated CDs.

The risk factors associated with CD may become the cause of unfavourable consequences, such as:

- individual patient's suffering;
- denial of the advantages of medical care, in general, and delivery care, in particular;
- risk of legal pursuit for medical professionals and health care facilities;
- negative impact on the assessment of the health care system of the country;
- increased costs of medical care.

The above-mentioned unfavourable consequences of CD could be reduced to a socially acceptable minimum by trying to implement two approaches, namely:

1. **Standardising the indications for CD, further refining the surgical techniques, and optimising the preparation of the patients for the procedure and the postoperative care.** Such an approach will reduce the relative share of unfavourable consequences of CD of the total number of CDs performed.
2. **Increasing the number of vaginal births at the expense of CDs.** This approach will decrease the absolute number of CDs, and hence, the unfavourable consequences of the procedure.

An additional effect of the proposed two approaches will be their positive impact upon health care expenditures.

4. Национална информационна система за ражданията. National Information System of Births: Database (in Bulgarian).
5. Събев А. 90 години „Майчин дом“, Постер № 59, 1993.  
Subev A. 90 years "Maychin Dom", Poster № 59, 1993 (in Bulgarian).
6. ACOG Committee on Obstetric Practice. Cesarean delivery on maternal request. Apr 2013.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No 579: Definition of term pregnancy. Obstet Gynecol. 122 (5):1139-40, 2013.



8. Barclay L. Longer labor okay to avoid cesarean, new guidelines say. *Medscape Medical News from WebMD*. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/820842>. Feb 19, 2014.
9. Births – Method of Delivery. Centers for Disease Control and Prevention. Available at <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/delivery.htm>. July 6, 2016.
10. Brown CE, Stettler RW, Twickler D, Cunningham FG. Puerperal septic pelvic thrombophlebitis: incidence and response to heparin therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 181(1):143-8, 1999.
11. Brown HL, Hiatt AK. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: diagnosis, complications, and management. *Clin Obstet Gynecol*. 2010 Jun. 53(2): 345-59, 2010.
12. Bujold E, Gauthier RJ. Risk of uterine rupture associated with an interdelivery interval between 18 and 24 months. *Obstet Gynecol*. 115 (5): 1003-6, 2010
13. Caughey AB, Cahill AG, Guise JM, et al. Safe prevention of the primary cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 210(3): 179-93, 2014.
14. Clark SL, Koonings PP, Phelan JP. Placenta previa/accreta and prior cesarean section. *Obstet Gynecol*. 66(1): 89-92, 1985.
15. Cunningham FG, FLeveno KJ, Bloom S, Hauth JC, Rouse DJ, Spong C. *Williams Obstetrics*. 23rd ed. Norwalk, Conn: Appleton & Lange; 2009.
16. Duff P. Pathophysiology and management of postcesarean endomyometritis. *Obstet Gynecol*. 67(2): 269-76, 1986.
17. Foley ME, Alarab M, Daly L, Keane D, Macquillan K, O'Herlihy C. Term neonatal asphyxial seizures and peripartum deaths: lack of correlation with a rising cesarean delivery rate. *Am J Obstet Gynecol*. 192(1):102-8, 2005.
18. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med*. 143(10): 697-706, 2005.
19. Landon MB. Cesarean section. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, eds. *Obstetrics*. 5th ed. New York, NY: Churchill Livingstone, 2007
20. Landon MB. Vaginal birth after cesarean delivery. *Clin Perinatol*. 35(3): 491-504, ix-x, 2008.
21. Neu J, Rushing L. Cesarean versus vaginal delivery: long term infant outcomes and the hygiene hypothesis. *Clin Perinatol*. 38(2): 321–331, 2011.
22. NIH State-of-the-Science Conference: Cesarean Delivery on Maternal Request; March 27-29, 2006; Bethesda, Md. *NIH Consens Sci Statements*. 23(1): 1–29, 2006.
23. Notzon FC, Cnattingius S, Bergsjö P, et al. Cesarean section delivery in the 1980s: international comparison by indication. *Am J Obstet Gynecol*. 170(2): 495-504, 1994.
24. Polidano C, Zhu A, Bornstein JC. The relation between cesarean birth and child cognitive development. *Sci Rep*. 7: 11483, 2017.
25. Pritchard JA, Baldwin RM, Dickey JC, et al. Blood volume changes in pregnancy and the puerperium. *Am J Obstet Gynecol*. 84:1271-82, 1962.
26. Robson M. Classification of caesarean sections. *Fetal Matern Med Rev*. 12:23-39, 2001.
27. Ruys TP, Cornette J, Roos-Hesselink JW. Pregnancy and delivery in cardiac disease. *J Cardiol*. 61(2):107-12, 2013.
28. Saint Louis H: Cesarean delivery. Available at <https://emedicine.medscape.com/article/263424-overview>, Aug 16, 2017.
29. Smaill FM, Gyte GM. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*. CD007482, 2010.
30. Tipton AM, Cohen SA, Chelmsow D. Wound infection in the obese pregnant woman. *Semin Perinatol*. 35(6):345-9, 2011.
31. Tita AT, Landon MB, Spong CY, et al. Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes. *N Engl J Med*. 360 (2):111-20, 2009.
32. Witlin AG, Mercer BM, Sibai BM. Septic pelvic thrombophlebitis or refractory postpartum fever of undetermined etiology. *J Matern Fetal Med*. 5(6):355-8, 1996.
33. World Health Organisation. Health topics: Epidemiology. Available at <http://www.who.int/topics/epidemiology/en/>, 2018.
34. Yuan C, Gaskins AJ, Blaine AI, Zhang C, Gillman MW, Missmer SA, et al. Association Between Cesarean Birth and Risk of Obesity in Offspring in Childhood, Adolescence, and Early Adulthood. *JAMA Pediatr*. e162385, 2016.

**Адрес за кореспонденция:**

Д-р Румен Велев,  
Изпълнителен директор,  
II Специализирана акушеро-гинекологична болница  
за активно лечение „Шейново“, София

**Address for correspondence:**

Dr. Rumen Velev  
Director,  
Second Specialised Obstetrics and Gynaecology Hospital for  
Active Treatment “Sheynovo”, Sofia

## ПОЛОВИН ВЕК БЪБРЕЧНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ/БТ/ В БЪЛГАРИЯ - В ТРИ ОБОСОБЕНИ ПЕРИОДА НА РАЗВИТИЕ. НЕОБХОДИМ ЛИ Е ПРЕХОД КЪМ ЧЕТВЪРТИ ПЕРИОД?

Пенчо Симеонов

### ВЪВЕДЕНИЕ

Бъбречната трансплантация (БТ) представлява основен компонент в т.н. лечение с бъбречно заместване (renal replacement therapy). От една страна бъбречното заместване е функционално при краен стадий на хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) и се осъществява чрез хемодиализа, перитонеална диализа, хемофилтрация и хемодиализация. Наред с крайната фаза на ХБЗ, функционалното заместване може временно да се приложи и при остро бъбречно увреждане/ОБУ/. Благодарение на това стотици болни годишно у нас могат да възстановят бъбречната си функция, вкл. и такива непосредствено постоперативни, след БТ. Органно-бъбречно заместване се осъществява чрез БТ от жив донор или от починал в мозъчна смърт, или по изключение с “небиещо” сърце. Безспорно успешната БТ постига по-пълноценно и по-физиологично заместване на бъбречната функция спрямо артефициалното очистване на кръвта, където пациентът е и зависим от очистващата процедура.

Бъбречното заместване със споменатите две направления навлиза в клиничната практика и показва бързо възходящо развитие след Втората световна война. През 1946 година W. Kolff /Нобелова награда/ прилага за първи път лечение с “изкуствен бъбрек” на болен с остра бъбречна недостатъчност. В последващите години и десетилетия извънбъбречното очистване на кръвта, преди всичко на крайната хронична бъбречна недостатъчност, показва бурно развитие - технология, съдов достъп, клинична адекватност и др.

Няколко години по-късно/1954 година/ в Бостън урологът J. Murrey и нефрологът J. Merrill/ Нобелова награда/ извършват първата успешна бъбречна трансплантация между еднородни близнаци/донор-реципиент/. Този успех се оказва пусков момент за бързо разрастване на бъбречната и впоследствие на органната трансплантации. Тъй като става въпрос за сложна многоекипна дейност, научнопрактическият прогрес показва успоредност при отделните направления - хирургическа техника, донорство/живо и от починали/, трансплантационна имунология, имуносупресивна терапия и др. Междувременно нарастващият брой болни на хронична диализа е важна предпоставка за всеки наличен донор да се подбере най-подходящият, предварително оценен, реципиент/waiting list/.

## RENAL TRANSPLANTATION IN BULGARIA - THREE DISTINCT PERIODS OF DEVELOPMENT OVER THE LAST HALF CENTURY. DO WE NEED A TRANSITION TO THE FOURTH PERIOD?

Pencho Simeonov

### INTRODUCTION

Renal transplantation (RT) is a major component in the so-called treatment with renal replacement therapy. On the one hand, renal replacement is functional at end-stage Chronic Kidney Disease (CKD) and is performed by hemodialysis, peritoneal dialysis, haemofiltration and hemodiafiltration. Along with the end-stage of CKD, functional substitution may be temporarily also used in acute kidney injury (AKI). Thanks to this, hundreds of patients every year can restore their kidney function, including those immediately on post-operative care after kidney transplantation. Renal replacement is carried out through renal transplantation from a living donor or from brain-dead organ donor or, exceptionally, from non-heart beating donors. Undoubtedly, successful RT achieves a fuller and more physiological replacement of renal function against the artificial cleansing of the blood where the patient is also dependent on the cleansing procedure.

Kidney replacement with the mentioned two modalities enters into the clinical practice and shows rapidly ascending after World War II. In 1946 W. Kolff /Nobel Prize/ applied for the first time an artificial kidney treatment to a patient with acute renal failure. In subsequent years and decades, the extra-renal clearance of blood, and above all of the end-stage chronic kidney failure, shows rapid development – in the field of technology, vascular access, clinical adequacy, and more.

A few years later (1954) in Boston, the urologist J. Murrey and the nephrologist J. Merrill /Nobel Prize/ performed the first successful renal transplantation between identical twins /donor-recipient/. This success has been a trigger for a rapid expansion of the kidney and subsequently organ transplants. As it is a complex multi-team activity, the scientific and practical progress shows parallelism in the different areas - surgical technique, donation /living and deceased/, transplantation immunology, immunosuppressive therapy, etc. Meanwhile, the increasing number of chronic dialysis patients is an important prerequisite for each available donor to be selected the most appropriate, previously assessed recipient on the waiting list.

И така, след близо 70 години истински възход, бъбречното заместване чрез диализа и трансплантация се прилага при милиони пациенти по света! По данни на Регистъра на ERA-EDTA, публикувани през 2014 година, с бъбречно заместване в Европа се лекуват 490743 пациенти /prevalence/, като 40% от тях са бъбречно-трансплантирани. Новотрансплантираните /incidence/ са 19406/годишно, т.е. 38 БТ на 1 млн. население. БТ от жив донор са около 1/4 (9 на 1 млн. население).

Преди около половин век в България се регистрират първите опити за бъбречно заместване/почти едновременно диализа и трансплантация/. Прави чест на нашите предци и учители, че те са започнали това трудно дело с неголямо закъснение спрямо напредналите страни. Уролози в “Пирогов” и ИСУЛ през 1968 г. и в Александровска болница, през 1969 година, поставят началото на БТ у нас. Но на практика реална дейност в тази насока се започва в Урологията на Александровска болница през 1975 година.

## ЦЕЛ НА РАЗРАБОТКАТА

На годишна база, след 1975 година, да се покажат, оценят и сравнят количествените и качествените показатели за бъбречно-трансплантационната дейност в България до наши дни. Става въпрос за трансплантационната активност - брой трансплантации/1млн., преживяемост на реципиента и присадката. Цифровите данни за тези показатели са взети от Публичния регистър на Агенцията по трансплантация, документи от Диспансера по бъбречна трансплантация/ДБТ/, публикации, материали от конгреси у нас и в чужбина и разбира се, многогодишни собствени наблюдения. За съжаление у нас липсва достъпен и достоверен публичен регистър за годишната преживяемост на присадката и реципиента при бъбречно трансплантираните. Затова са използвани неофициални, приблизителни данни, които се сравняват с постигнатото в други страни.

Важна цел на изложението е и анализът на еволюцията в годините на организационно-устройствените аспекти на трансплантационните звена за хирургия, донорство, имунология, терапия с диспансерно наблюдение и др.

Искам да подчертая и това, че нямам за цел и не претенждавам необходимата конкретна информация за подробен исторически анализ на БТ в България. Затова се въздържа да споменавам имената на десетки достойни колеги, на които дължим осъществяването на тази нелека дейност. В същия смисъл няма да обсъждам извършеното у нас по сърдечните, чернодробните, костно-мозъчните и др. трансплантации.

So, after nearly 70 years of genuine growth, kidney replacement by dialysis and transplantation is applied to millions of patients worldwide! According to the ERA-EDTA registry, published in 2014, the prevalence of patients treated with renal replacement in Europe is 490,743, as 40% of them have renal transplant. The incidence of newly transplanted patients is 19406 per year, ie. 38 RT per 1 million population. RT from a living donor is about 1/4 (9 per 1 million population).

About half a century ago, the first attempts at renal replacement (almost simultaneous dialysis and transplantation) were recorded in Bulgaria. We should honor our ancestors and teachers that they have begun this difficult task with a slight delay over the advanced countries. Urologists at Multi-profile Hospital of Active Treatment and Emergency Medicine „N.I.Pirogov“ (MHATEM) and University Hospital „Tsaritsa Yoanna – ISUL” in 1968 as well as Alexandrovska Hospital in 1969 started the renal transplantation in Bulgaria. But in practice a real activity in this field begins in the Urology Department of the Alexandrovska Hospital in 1975.

## PURPOSE OF THE CURRENT PAPER

The aim of the current article is to show, evaluate and compare the quantitative and qualitative indicators for kidney transplantation activity in Bulgaria - on an annual basis, since 1975 to the present day. It is about transplant activity - number of transplants per 1 million, the recipient and graft survival. The digital data for these indicators has been taken from the Public Register of the Bulgarian Executive Agency for Transplantation (BEAT), documents from the Dispensary for Renal Transplantation (DRT), publications, congress papers in the country and abroad, and, of course, multiannual own observations. Unfortunately, in our country there is no accessible and reliable public registry for the annual survival of recipient and graft in renal transplants. Therefore, unofficial, approximate data are used that compare with what has been achieved in other countries.

An important goal of the presentation over the years is also the analysis of the evolution of organizational and structural aspects of the transplantation units for surgery, donation, immunology, therapy with dispensary observation, etc.

I would also like to emphasize that I have no purpose and do not have the necessary specific information for a detailed historical analysis of RT in Bulgaria. That is why I abstain from mentioning the names of dozens of honorable colleagues, whom we owe this difficult activity. In the same sense, I will not discuss what has been done in our heart, liver, bone marrow, etc. transplants.

## ОПИТ ЗА ПЕРИОДИЗАЦИЯ НА ПОЛОВИНВЕКОВНОТО РАЗВИТИЕ НА БТ В БЪЛГАРИЯ

Опитът за периодизация е направен на базата на анализ в динамиката на споменатите вече фундаментални показатели, характеризиращи БТ като клинична дейност. Става въпрос за трансплантационната активност на годишна база, преживяемост на реципиента и присадката, организационно-устройствени и законови аспекти. Оценката на тези показатели позволява разграничаването на три отчетливо обособени периода:

- НАЧАЛЕН
- ВЪЗХОДЯЩ
- СТАБИЛИЗАЦИЯ.

На Табл. 1 са показани сравнително цифровите данни за трансплантационната активност през трите периода.

**Табл. 1.** Сравняване на данните за трансплантационната активност през трите периода

ПЕРИОДИ	НАЧАЛЕН /1975-1993 г./ 17-годишен период	ВЪЗХОДЯЩ /1994-2003 г./ 10-годишен период	СТАБИЛИЗАЦИЯ /2004-2017 г./ 14-годишен период
ПОКАЗАТЕЛИ	1	2	3
Общ брой БТ	65	302	473
Среден брой БТ/г X + -S	3,8 + -4,2	30,2 + -16,8	34,0 + -12,6
РАНГ (от - до)	0-14	10-70	4-56
Брой БТ (1 млн.) г.	0,54	4,31	4,81
БТ – от починали донори	65	124	295
%	100	41,1	62,5
БТ – от живи донори	0	178	178
%	0	58,9	37,5

На Табл. 2 са представени основните характеристики в организацията на работата на клиничните звена, участници в БТ, законово-нормативната база и начинът на финансиране за трите периода.

## AN ATTEMPT FOR PERIODIZATION OF RENAL TRANSPLANTATION IN BULGARIA

The experience of periodization is based on an analysis of the dynamics of the above-mentioned fundamental indicators characterizing RT as a clinical activity. It concerns transplantation activity on an annual basis, survival of the recipient and graft, organizational and regulatory aspects. The assessment of these indicators makes it possible to distinguish between three distinct periods:

- INITIAL
- ASCENDING
- STABILIZATION.

Table 1 shows the digital data for transplantation activity during the three periods.

**Table 1.** Comparison of transplantation activity data over the three periods

PERIODS	INITIAL /1975-1993/ 17 YRS	ASCENDING /1994-2003/ 10 YRS	STABILIZATION /2004-2017/ 14 YRS
PARAMETERS	1	2	3
Total number of RTs	65	302	473
Average number of RTs per year X + -S	3,8 + -4,2	30,2 + -16,8	34,0 + -12,6
Range (from – to)	0-14	10-70	4-56
Number of RTs/1million/year	0,54	4,31	4,81
RT - deceased donors	65	124	295
%	100	41,1	62,5
RT – from living donors	0	178	178
%	0	58,9	37,5

Table 2 presents the main characteristics in the organization of the clinical units work, participants in the RT, the legal normative basis and the way of financing for the three periods.

**Табл. 2.** Сравняване на организационно-устройствените характеристики на клиничните звена за БТ, законовата база и финансирането през трите периода в развитието на БТ

ПЕРИОДИ	НАЧАЛЕН /1975-1993 г./ 17-годишен период	ВЪЗХОДЯЩ /1994-2003 г./ 10-годишен период	СТАБИЛИЗАЦИЯ /2004-2017 г./ 14-годишен период
ПОКАЗАТЕЛИ	1	2	3
<b>БТ Хирургия</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Урология (доп. дейност) /Александровска/</li> <li>Урология /Пирогов/</li> <li>Сърд.съдова хирургия /Св. Екатерина/</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Урология /Александровска/</li> <li>Сърд.съдова хирургия /III-та гр.болница /</li> <li>Сърд.съдова хирургия /Св. Екатерина/</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Урология /Александровска/</li> <li>Сърд.съдова хирургия /III-та гр.болница /</li> <li>Урология /Лозенец/</li> </ul>
<b>ДОНОРСТВО /от починали/</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Инциденти /главно от Пирогов/</li> <li>Легитим. "мозъчна смърт"</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Законово регламентирано</li> <li>Нарастващ брой донорски бази от цялата страна</li> <li>Мултиорганно донорство</li> <li>Нисък % откази</li> </ul>	
<b>Живи родствени ДОНОРИ</b>	Почти „0“	Проф. Лакомб – нарастващ брой двойки до лист за чакащи	Намаляване на относителния дял
<b>ИМУНОЛОГИЯ</b>	Клинична имунология в нефрология /Александровска/	Референтна лаборатория по трансплант. имунология /Александровска/	
<b>Трансплантационна НЕФРОЛОГИЯ</b>	Създаване на Диспансер по БТ към Клиника по урология /Александровска/	Клиника по нефрология /Александровска/ и Диспансер по БТ /Александровска/	Клиника по нефрология и трансплантация /Александровска/
<b>ЗАКОНОВА УРЕДБА</b>	Легитимиране на мозъчна смърт	Закон за трансплантацията Агенция по трансплантация Донорски бази	
<b>Финансиране</b>	Без целево финансиране /Държавен бюджет/	Държавен бюджет Наредба 34 на МЗ за имуносупресия	Наредба 29 на МЗ Държавен бюджет НЗОК – имуносупресия

**Table 2.** Comparison of organizational and structural characteristics of RT clinical units, legal bases and financing during the three periods in the development of RT

PERIODS	INITIAL /1975-1993/ 17 YRS	ASCENDING /1994-2003/ 10 YRS	STABILIZATION /2004-2017/ 14 YRS
PARAMETERS	1	2	3
<b>TRANSPLANT SURGERY</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Urology (additional activity) / Alexandrovska Hospital/</li> <li>Urology /Pirogov Hospital/</li> <li>Cardiovascular Surgery /St. Catherine Hospital/</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Urology /Alexandrovska Hospital/</li> <li>Cardiovascular Surgery /3rd City Hospital/</li> <li>Cardiovascular Surgery /St. Catherine Hospital/</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Urology /Alexandrovska Hospital/</li> <li>Cardiovascular Surgery /3rd City Hospital/</li> <li>Urology /Lozenets Hospital/</li> </ul>
<b>DONATION /from deceased/</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incidents /mainly from Pirogov Hospital/</li> <li>Legitimacy of „brain death“</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Statutory – regulated by law</li> <li>Growing number of donor bases across the whole country</li> <li>Multi-organ donation</li> <li>Low % of failures</li> </ul>	
<b>LIVING RELATED DONORS</b>	Almost „0“	Professor Lacombe, MD - increasing number in the waiting list of donor/recipient pairs	Reducing the relative share
<b>IMMUNOLOGY</b>	Clinical Immunology in Nephrology /Alexandrovska Hospital/	Reference Laboratory of Transplantation Immunology /Alexandrovska Hospital/	
<b>TRANSPLANTATION NEPHROLOGY</b>	Establishing a Dispensary for RT within the Urology Clinic at the Alexandrovska Hospital	Clinic of Nephrology - Alexandrovska Hospital - Dispensary for RT at the Alexandrovska Hospital	Clinic of Nephrology and Transplantation /Alexandrovska Hospital/
<b>LEGAL REGULATIONS</b>	Legitimacy of brain death	Bulgarian Law of the Transplantation of Organs, Tissues and Cells Bulgarian Executive Agency for Transplantation (BEAT) Donor bases	
<b>FUNDING</b>	No Target Financing /State Budget/	State budget Ordinance 34 of the Ministry of Health on immunosuppression	Ordinance 29 of the Ministry of Health State budget NHIF - immunosuppression

НАЧАЛЕН ПЕРИОД - това е периодът на “пионерството”, на ентузиазма, личната амбиция и идеализма. От Табл. 1 се вижда, че началният период е с продължителност 17 години, тъй като реалната трансплантационна дейност на бъбреци започва след 1975 година, а не от годините на първите опити - 1968-69 г. От същата таблица става ясно, че трансплантационната активност, изразена като среден брой БТ/годишно - 3,8+-4,2 или БТ/1 млн. население - 0,54, е в пъти по-ниска спрямо другите два периода.

Друга особеност на началния период е големият диапазон/ранг/ на колебанията в броя на БТ/годишно - от нулеви години до рекордните 14 БТ през 1987 и 12 - през 1988 година. В началния период 100% от направените БТ са от починали донори в мозъчна смърт. Може би единственият несполучлив опит за БТ от жив родствен донор в болницата Пирогов бе повод за закриване на учредения през 1980 г. там трансплантационен център.

Анализът на данните от Табл. 2. цели да се установят корелациите между организационно-устройствените структури, законовата база и финансирането, от една страна и трансплантационната активност - от друга, в трите периода.

В началния период трансплантациите и донорските експлантации са извършвани от лекари на урологичните клиники на Александровска болница. Донорството е изключително от починали в мозъчна смърт, които са хоспитализирани в реанимациите на Пирогов. Извършването на 65 БТ за 17 години е твърде малък брой, но все пак в тези ранни времена, това е постижение. Бройката щеше да бъде със сигурност по-малка, ако уролозите не упражняваха активен подход спрямо реанимационните клиники като донорски бази, вместо пасивно-очаквателен. Съвсем естествено, поради малкия брой БТ, тази дейност е извършвана “между другото” спрямо основната урологична активност, на моменти с тежко допълнително натоварване. Опитът да се реализира обособен трансплантационен център в Пирогов през 1980 година не беше успешен. Уролозите продължиха да действат по системата ”между другото”, като в Центъра щатно обособено беше само нефрологичното звено с диализа. Като нещо положително и полезно на тези трансформации може да се изтъкне учредяването на Диспансера по БТ/ДБТ/, който впоследствие се прикрепил към Клиниките по урология в Александровска болница. Трансплантационната имунология с типизация в този начален период се осъществява от Сектора по клинична имунология към Катедрата по нефрология - Александровска болница. Кардиохирургите в “Св.Екатерина”, наред с първите сърдечни трансплантации у нас, се включват и в присаждането на бъбреци. Междувременно в тази болница са извършени серия БТ от неродствени/неалтруистични/ живи донори - чужденци. След това повече БТ в “Св. Екатерина” не са правени.

Участието на България в тогавашната международна организация за донорство „Интертрансплант”, е с минимален ефект.

В началния период липсват законово-нормативни разпо-

INITIAL (starting) PERIOD - this is the period of „pioneering“, enthusiasm, personal ambition and idealism. Table 1 shows that the starting period is 17 years as the actual kidney transplantation activity started since 1975 rather than the years of the first trials - 1968-69. From the same table it can be seen that transplantation activity, expressed as average number of RTs per year - 3.8 + -4.2 or RT/1 million population - 0.54, is several times lower than the other two periods.

Another feature of the start-up period is the large range /rating/ of fluctuations in the number of RTs per year - from zero years to the record 14 RTs in 1987 and 12 - in 1988. In the initial period, 100% of RTs were from brain-dead organ donors. Perhaps the only unfortunate attempt on RT from a living related donor at the Pirogov Hospital was the reason for the closure of the transplantation center established in 1980 in the mentioned hospital.

The analysis of the data from Table 2. aims to establish correlations between the organizational structures, the legal base and the financing, on one hand, and the transplantation activity, on the other, in the three periods.

In the initial period, transplants and donations were performed by doctors at the Clinics of Urology in the Alexandrovska Hospital. Donation is exclusively from heartbeating brain-dead organ donors, who were hospitalized in Pirogov’s Clinic of Reanimation. The performance of 65 RTs for 17 years is too small, but in those early times it was an achievement. The number would be certainly lower if the urologists did not take an active approach against rehabilitation clinics as donor bases rather than passively anticipated way. Quite naturally, due to the small number of RTs, this activity was carried out „by the way“ in relation to the main urological activity, at times with heavy extra loading. The attempt to organize a separate transplantation center in Pirogov Hospital in 1980 was not successful. The urologists continued to operate on the „by the way“ system, with only the nephrological dialysis unit in the Center. As a positive and useful feature of these transformations can be highlighted the establishment of the Dispensary for RT /DRT/, which was subsequently attached to the Urology Clinic at Alexandrovska Hospital. The transplantation immunology with typification in this initial period is performed by the Sector of Clinical Immunology at the Department of Nephrology - Alexandrovska Hospital. Cardiac surgeons in “St. Catherine” Hospital, along with the first cardiac transplants in our country, were also involved in kidney transplantation. Meanwhile, a series of RTs from unrelated/non-altruistic/living donors – foreign citizens, were performed in this hospital. Then more RTs in “St. Catherine” Hospital have not been made.

The participation of Bulgaria in the then international donation organization “Intertransplant” has minimal effect.

In the initial period there are no legal regulations

редби, касаещи бъбречната трансплантация. Като изключение в тази насоки може да се спомене легитимирането от Главната прокуратура на мозъчната смърт и съответно - правото подобни починали пациенти да бъдат донори за трансплантация. В този период липсва целево финансиране на звената от комплекса БТ.

## ПЕРИОДИ - ВЪЗХОДЯЩ И НА СТАБИЛИЗАЦИЯ

През възходящия период след няколко нулеви години, започва увеличаване броя на БТ - в началото за сметка главно на живи родствени донори, а след това и от донори на починали. През периода на стабилизация това ниво на трансплантационна активност се стабилизира, дори - леко повишава, като съществени разграничаващи признаци са и въведените законово - нормативни уредби с целево финансиране.

От Табл. 1. се вижда, че данните за трансплантационна активност показват тенденция към повишаване през периода на стабилизация, без да са статистически значими спрямо възходящия период - съответно 34,0+12,6 и 30,2+16,8 средногодишно брой БТ и брой БТ/1 млн. - 4,81/4,31.

През периода 1994-2003 г. наистина е налице възходяща тенденция на увеличение броя на БТ/годишно. След предходните нулеви години/1992-93/ успешно се изпълнява програма за живо донорство. Допълнителен стимул за нейното осъществяване са двукратните посещения на проф. Лакомб - съдов хирург-трансплантолог. Съвместно с нашите уролози и анестезиолози-реаниматори /Александровска болница/ са извършени серия успешни БТ от листа за чакащи двойки/ жив родствен донор/. Към трансплантациите от живи донори се прибавя нарастващ брой БТ от починали донори. Може да се подозира индиректно позитивно повлияване между двете тенденции, но важното е това, че през 1999 година се извършват рекордните 70 БТ/10/1 млн./, а през 2000 година - 57.

В периода на стабилизация тези нива на трансплантационна активност се утвърждават, като е налице вълнообразност в годините. Върхови резултати са постигнати през 2010 година - 48, 2014 - 56 и 2015-51 БТ.

Пак от Табл. 1 личи, че във възходящия период преобладават БТ с живи донори - 2/3 към 1/3 от БТ от починали. В периода на стабилизация тези съотношения се обръщат - 2/3 от починали донори и 1/3 - от живи донори. Като положителен факт трябва да се отбележи увеличението на кадаверните БТ. За съжаление в периода на стабилизация намалява абсолютният брой на БТ от живи донори.

През разглеждания половинвековен период в страната се регистрират и наблюдават пациенти с БТ, направени в чужбина. Малка част от тях са трансплантирани в Западна Европа или Русия /Москва, Донецк/. Истинска експанзия се отбелязва след 1990 година, когато наши сънародници пътуват за Индия, Пакистан и Сирия за платени

concerning kidney transplantation. As an exception to this, one may mention the legitimacy of the brain death by the Prosecutor General's Office and, accordingly, the right to such deceased patients to be used as donors for transplantation. During this period there is no targeted financing of the units from the RT complex.

## PERIODS: ASCENDING AND STABILIZATION

In the ascending period after several zero years, an increase in the number of RTs began - initially at the expense of living related donors, and then by deceased donors. During the stabilization period, this level of transplantation activity has been stabilized, even slightly increased, with significant differentiating signs being the introduced legal frameworks with targeted funding.

From Table 1. it can be seen that the data on transplantation activity tended to increase during the stabilization period without being statistically significant with respect to the upward period - 34.0 + 12.6 and 30.2 + 16.8 average annual number of RTs and RTs number/1 million - 4.81 / 4.31.

In the period 1994-2003, there is indeed an ascending trend in the number of RTs per year. After the previous zero years /1992-93/, a live donation program was successfully implemented. An additional incentive to do so is the two-day visits of Professor Michel Lacombe, MD, French vascular surgeon in transplantology. Together with our urologists and anaesthesiologists-resuscitators / Alexandrovska Hospital/ a series of successful RTs from the waiting list of the donor/recipient pairs (living related donor) were performed. A growing number of deceased donors has been added to the transplantations from living donors. An indirect positive influence may be suspected between the two trends, but the important thing is that in 1999 the record 70 RTs/10/1 million/ were carried out and in the year 2000 - 57 in number.

During the stabilization period, these levels of transplantation activity are validated, as there is undulation in the years. Top results were achieved in 2010 - 48, 2014 - 56 and 2015-51 RT.

Again from Table 1 we can see that in the upward period the RT predominates with living donors - 2/3 to 1/3 of RT from deceased donors. During the stabilization period these ratios turn - 2/3 of deceased donors and 1/3 - of living donors. As a positive fact, it is worth mentioning the increase of the cadaveric RTs. Unfortunately, during the stabilization period, the absolute number of RTs from living donors decreases.

During the half-century period under review, patients with RT made abroad were registered and monitored. A handful of them were transplanted in Western Europe or Russia (Moscow, Donetsk). True expansion has been observed since 1990 when our compatriots travel to

БТ от жив неродствен донор. Въпреки големия риск и финансовия разход, те са компенсация на изключително малката вероятност тогава да се дочака БТ. Статистиката показва, че до 2004 година от всичко 680 БТ - 292/42,9%/ се направени в чужбина. Тези БТ ние естествено не включваме в нашите данни /Табл 1/. В последно време Турция се явява дестинация за БТ с жив донор.

В периодите възходящ /стабилизация /Табл. 2/ най-много БТ са извършени от уролозите в Александровска болница в сътрудничество със съдовите хирурзи - III градска болница и „Св. Екатерина“. Сърдечните хирурзи и уролозите в болница Лозенец се включват активно след 2005 година в извършването на БТ, предимно от починали донори, като техният брой показва тенденция към увеличение през последните години. Освен това трябва да се подчертае, че в болница Лозенец се осъществяват и трите вида органични трансплантации - бъбречни, сърдечни и чернодробни. Сравнително малък брой БТ на деца са извършени от детски уролози в Пирогов, с помощ от чужбина. По същия начин уролози от болницата „Св. Марина“ - Варна извършват 16 БТ от жив родствен донор.

Анализът на донорството в периодите възходящ/стабилизация има голямо практическо значение, защото донорството е “единица пред нулите” за трансплантационния комплекс /Табл. 2./

Вече се спомена, че периодът след 1994 година се характеризира с нарастване /от база 0/ на бройката БТ от жив родствен донор. През 1998 година се осъществени рекордните за нашата страна 29, а през 2000 - 27 БТ от жив родствен донор. Вече се спомена за проф. Лакомб като промотор на този процес. Но много по-важна е вътрешната нагласа /bias/ на активните тогава уролози-трансплантолози да се увеличават БТ от жив родствен донор /планове за 1 БТ/седмичо/. Всичко това се допълва от оптималното взаимодействие с болничната администрация, нефролози, имунолози и пр. Доверието на реципиентите и техните близки /потенциални донори/ спрямо трансплантационния екип явно е било достатъчно високо, за да се оформи лист за чакащи двойки.

Няколко нулеви години на БТ от починали донори предхождат 1998 година, когато започва бързото им увеличаване до 54 през 1999 година /27 донора/ и 30 - през 2000 /15 донора/. Може да се предполага някакво влияние на успешната програма БТ с живо донорство. Много по-важно е това, че при относително неголемия брой диагностицирани и кондиционирани пациенти в мозъчна смърт, по-нисък е процентът на отказите на близките за донорско съгласие /refusal of consent/.

В периода на стабилизация донорството от починали и съответно БТ стабилизират своя брой, особено след 2013 година. Тази благоприятна тенденция с донорството от починали /2004-2017 г./ до голяма степен се базира на предприетите законово-административни мероприятия - Закон за трансплантацията, донорските бази, целевото финансиране. Учредената по това време Агенция по трансплантация играе важна регулаторна роля не само за

India, Pakistan and Syria for a paid RT from a living unrelated donor. Despite the high risk and financial costs, they present the compensation for the extremely low probability of waiting then for RT. The statistics show that up to 2004 total of 680 RTs - 292/42.9%/ were made abroad. We naturally do not include these RTs in our data (Table 1). Turkey has recently become a destination for RT with a living donor.

In the ascending/stabilization periods (Table 2), most RTs were performed by the urologists at the Alexandrovka Hospital in cooperation with the vascular surgeons – 3rd City Hospital and „St. Catherine“ Hospital. The heart surgeons and urologists at “Lozenets” Hospital have been actively involved since 2005 in the performance of RTs, mostly from deceased donors, with their number showing a tendency to increase in recent years. In addition, it should be emphasized that the three types of organ transplants - kidney, heart and liver - are performed at “Lozenets” Hospital. A comparatively small number of children’s RTs were committed by child urologists in Pirogov, with help from abroad. Likewise, urologists from the hospital „St. Marina „- Varna carry out 16 RTs from a living related donor.

The analysis of donation in ascending/stabilization periods is of great practical importance because donation is a “turning point” for the transplant complex /Table 2/.

It is already mentioned that the period after 1994 is characterized by an increase (from the base 0) of the number of RT from a living related donor. In 1998 we realized a record for our country - 29, and in 2000 - 27 RT from a living related donor. It has been already mentioned Prof. Lacombe as a promoter of this process. But much more important is the internal bias of the active urologists-transplantologists to increase RT from a living related donor (plans for 1 RT weekly). All this is complemented by optimal interaction with the hospital administration, nephrologists, immunologists, etc. The trust of the recipients and their close /potential donors/ against the transplant team was clearly high enough to form a waiting list of pairs.

Several zero years of RT from deceased donors precede 1998, when they began to increase rapidly to 54 in 1999 (27 donors) and 30 in 2000 /15 donors/. There may be some influence on the successful RT program with living donation. More importantly, with the relatively small number of diagnosed and conditioned patients in brain death, the percentage of refusals of consent from the relatives is lower.

In the period of stabilization, donation from deceased patients and RTs respectively stabilized their number, especially after 2013. This favorable trend with deceased donation (2004-2017) is largely based on the legislative and administrative measures taken - the Transplantation Act, the donor bases, the target funding. The BEAT, established at that time, plays an important regulatory role not only in the development of RT but also in other



развитието на БТ, но и на останалите органни и тъканни трансплантации.

Единственият у нас Диспансер по бъбречна трансплантация /ДБТ/ е базиран териториално и кадрово в Клиниката по нефрология и трансплантация - Александровска болница. Основна задача на ДБТ е продължителното амбулаторно наблюдение и прилагане на съвременна терапия на нарастващия брой бъбречно трансплантирани пациенти /над 500 понастоящем/. Освен това на по-сериозните терапевтични усложнения е осигурен безотказен прием в клиниката с прилагане на съвременна диагностика /вкл. морфологична/ и лечение. Съществено е участието на ДБТ в оценката на потенциалните реципиенти за включване в Листа за чакащи и непосредствено преди БТ, както и подготовката на двойките /донор-реципиент/ за БТ с жив родствен донор.

Референтната лаборатория по трансплантационна имунология осигурява цялостна имунологична подкрепа на органната трансплантация на европейско ниво.

Периодът на стабилизация се свързва и с въвеждане на целево финансиране на трансплантационната дейност (Табл. 2). Наредба 29 от 2007 на МЗ, вкл. и с последващите допълнения, регламентира финансирането от Държавния бюджет на дейности, свързани с трансплантационната хирургия, донорство, терапия и лаборатория. Поддържащата имunosупресивна терапия от Наредба 34/МЗ се прехвърля в НЗОК по програма за скъпоструващи лекарства за трансплантирани.

На базата на така представените факти и анализи за развитието на БТ у нас /Табл. 1 и 2/ има всички основания да твърдим, че и трите периода - начален, възходящ и стабилизация, са по своему положителни и успешни. Тези оценки стават още по-значими, като се има предвид, че БТ е свързана с редица комплициращи характеристики:

- животоспасяваща дейност - борба срещу природата - тъканна несъвместимост!
- предопределена недостатъчност на донори при увеличаващ се брой кандидат-реципиенти
- тежки морално- етични проблеми
- трудна за организация дейност - многоекипна и др.

## АКТУАЛНО НИВО НА БТ В БЪЛГАРИЯ - СРАВНЕНИЕ С РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ ЕС И СЪСЕДНИТЕ СТРАНИ

Изразените позитиви за досегашното състояние на БТ в България съвсем не означават, че е достигнат оптимумът, и липсват сериозни проблеми и недостатъци. Най-добре това може да проличи при съпоставянето на трансплантационната активност и преживяемостта на реципиента/присадката у нас с данните от другите страни:

- 5-7 пъти по-ниска трансплантационна активност спрямо средноевропейското ниво - 36 БТ/1 млн./Ре-

organ and tissue transplants.

The only one in Bulgaria is a Dispensary for renal transplantation (DRT) situated in the Clinic of Nephrology and Transplantation at the Alexandrovska Hospital. The main task of the DRT is the long-term outpatient monitoring and the application of modern therapy to the increasing number of renal transplanted patients (over 500 currently). In addition to the more serious therapeutic complications, there is a safe access in the clinic with the use of modern diagnostics (incl. morphological) treatment. It is essential that DRT be involved in the evaluation of the potential recipients for inclusion in the waiting list and immediately prior to RT, as well as the preparation of the couples (donor/recipient matching) for RT with a living related donor.

The Reference Laboratory of Transplantation Immunology provides comprehensive immunological support for organ transplantation at the European level.

The stabilization period is also associated with the introduction of targeted transplantation funding (Table 1). 2). The Ordinance 29 of 2007, issued by the MH, including the subsequent supplements, regulates the financing by the State Budget of activities related to transplantation surgery, donation, therapy and laboratory. The supporting immunosuppressive therapy from the Ordinance 34/MH is transferred to the National Health Insurance Fund under a program for expensive medicines for transplantation.

On the basis of the presented facts and analyses for the development of RT in Bulgaria (Table 1 and 2) there is any reason to argue that all three periods - starting, ascending and stabilizing - are on their own positive and successful. These assessments are all the more significant given that RT is associated with a number of complicating features:

- Life-saving activity - fight against nature - tissue incompatibility!
- Determined donor failure with increasing number of candidate recipients
- Severe moral-ethical problems
- Activity difficult to organize - multi-team, etc.

## CURRENT LEVEL OF RENAL TRANSPLANTATION IN BULGARIA - COMPARISON OF THE RESULTS FROM THE EU AND NEIGHBORING COUNTRIES

The expressed positives of the current state of RT in Bulgaria do not mean that the optimum has been reached, and there are no serious problems and shortcomings. This may best be seen when comparing the transplantation activity and the survival of the recipient/graft in our country with data from other countries:

- 5-7 times lower transplantation activity compared to the European average - 36 RT/1 million/2014 ERA

гистър на ERA EDTA 2014/ спрямо средно 4,1 до 7-8/ 1 млн. у нас. “Отличниците” - Испания, Австрия, скандинавските страни и др. правят над 50-60 /БТ/1млн. годишно;

- най-ниска трансплантационна активност спрямо съседните страни - брой БТ/млн./г. /Регистър ERA EDTA 2014/:
  - България - 7/4,81/
  - Босна и Херцеговина - 8
  - Албания - 9
  - Сърбия - 10
  - Румъния - 11
  - Гърция - 13
  - Черна гора - 14
  - Македония - 21
  - Турция - 38
  - Хърватска - 48

Най-голям е интересът към балканските “отличници” - Турция и Хърватска. На Конгреса на ERA EDTA в Истанбул 2013 г. турски колеги съобщиха за почти 10-кратно увеличение на броя на БТ от 2000 до 2012 година от 360 - на близо 3000 годишно! Около 80% от БТ са от жив донор. За същия период от време подобно бързо увеличение на броя на БТ се наблюдава и в Хърватска. Тук донорите са предимно от починали, като е постигната трансплантационна активност над средноевропейското ниво!

С голяма вероятност можем да приемем, че качествените показатели за успеваемост на БТ -преживяемост на реципиента и присадката, у нас са по-ниски спрямо данните от Европейския регистър. Този извод е закономерно следствие на значително по-ниската трансплантационна активност - клиничната практика е доказала, че по-големият обем работа повишава качеството и обратно. За съжаление, актуални цифрови данни от България за преживяемостта на приемателя и присадката не бих могъл да предоставя. Не ми е известно у нас да има достъпен публичен регистър в това направление. От наша публикация за глобалната преживяемост на графта и реципиента (1994-2004) при 518 БТ става ясно, че годишният леталитет и връщане на диализа е по около 3% годишно, което е сравнимо с напредналите страни. Едновременно с това се отбелязва много по-голям спад в преживяемостта след първата година на БТ- 87,45% за реципиента и 77,22% - за присадката. За сравнение параметрите за 5-годишната преживяемост от Европейския регистър са значително по-добри отколкото 1-годишната у нас - за реципиента от жив донор - 95,7%, от починал донор -92,3%, а за графта - съответно 87% и 81,6%.

От направените сравнения с европейските и балканските страни стигаме до извода, че стабилизацията на БТ у нас е на твърде ниско ниво. Така не може да се отговори на надеждите на стотиците чакащи и недочакващи БТ болни у нас. Въпросът е дали на базата на настоящото статукво може да се очаква спонтанно и постепенно уве-

EDTA Registry/ compared to an average of 4.1 to 7-8/1 million in out country. “Overacheivers” - Spain, Austria, Scandinavian countries and others make over 50-60/RT/1mil. per year.

- Lowest transplant activity compared to neighboring countries - number of RT/million/year/2014 ERA EDTA Registry/:
  - Bulgaria - 7/4.81/
  - Bosnia and Herzegovina - 8
  - Albania - 9
  - Serbia - 10
  - Romania - 11
  - Greece - 13
  - Montenegro - 14
  - Macedonia - 21
  - Turkey - 38
  - Croatia - 48

The biggest interest is to the Balkan “Overacheivers” - Turkey and Croatia. At the ERA EDTA Congress in Istanbul 2013, Turkish colleagues reported a nearly 10-fold increase in the number of RTs for the period 2000-2012 from 360 to nearly 3000 per year! About 80% of RTs are from a living donor. For the same period of time, such a rapid increase in the number of RTs is also observed in Croatia. Here the donors are predominantly deceased, achieving the transplantation activity above the average European level!

We are very likely to assume that the quality indicators for the successfulness rate of RT - the survival of the recipient and the graft in our country are lower than the data from the European Register. This conclusion is a legitimate consequence of significantly lower transplantation activity - clinical practice has shown that larger volumes of work increase quality and vice versa. Unfortunately, current digital data from Bulgaria on the survival of the recipient and the graft I could not provide. It is not known in our country to have an accessible public register in this field. Following our publication for the global survival of the graft and the recipient (1994-2004) with 518 cases of RT it becomes clear that the annual mortality and return to dialysis is about 3% per year, which is comparable to advanced countries. At the same time, there was a much greater decline in survival after the first year of RT - 87.45% for the recipient and 77.22% for the graft. For comparison the parameters for 5-year survival of the European register are significantly better than 1-year survival in our country – for the recipient from a living donor - 95.7%, from a deceased donor - 92.3%, and for the graft - 87% and 81.6%, respectively.

From the comparisons made with the European and Balkan countries we come to the conclusion that the stabilization of RT in Bulgaria is at a very low level. Thus, the hopes of the hundreds of waiting and unexpected RT patients in our country cannot be met. The question is whether, on the basis of this status quo, a spontaneous and gradual increase in the number of RT can be expected.

личение на броя БТ. Вероятността за подобно развитие е малка, като се има предвид бавната скорост/половин век!/, с която текат процесите в БТ у нас. В тази връзка, аз съм дълбоко убеден, че могат да се предприемат активни комплексни мерки, които да доведат до преход на БТ в България в 4-ти период “на растеж”. Вече споменах, че в Турция и Хърватска това е постигнато. За целта трябва да се идентифицират факторите, които са значими за БТ в България и съответно тяхното оптимизиране, с оглед реално преминаване във фаза на “растеж”.

## ФАКТОРИ, ОТГОВОРНИ ЗА РАЗВИТИЕТО НА БТ В БЪЛГАРИЯ И МЕРКИ ЗА ТЯХНОТО ОПТИМИЗИРАНЕ

Тези фактори бихме разделили на две групи: непроменяеми (non modifiable) и променяеми (modifiable).

### НЕПРОМЕНЯЕМИ ФАКТОРИ

Те имат макромасщабен характер и трудно биха се повлияли от участниците в трансплантационния комплекс.

1. Между брутосоциалния продукт и броя БТ/на 1 жител от дадена страна се установява умерено значима положителна корелативна връзка  $r=0,68$ /. Този факт едва ли предизвиква учудване, но установената корелация не би трябвало да се абсолютизира - възможни са различни изключения:
  - клиничната медицина и особено трансплантационната дейност, са квазипазарни. Ако например парите за 1 БТ се увеличат двойно, броят на БТ няма да се увеличи в същия размер;
  - хронидиализата е скъпоструваща дейност, въпреки ниския брутосоциален продукт у нас от НЗОК се дават над 80 млн. лева годишно. Броят на диализно болните в България (578/1млн.) не се различава сигнификантно от средноевропейското ниво (672/1млн.).
  - парадоксален е фактът, че възходящият период на БТ у нас през 90-те години на миналия век съвпада с тежка финансово-икономическа криза.
2. Степента на организираност на здравеопазната система е важна предпоставка за успешното функциониране на клиничната трансплантация, защото тя е високотехнологична многоекипна дейност. За съжаление у нас здравеопазната система се характеризира с много структурни дефекти и кадрово-финансови дисбаланси и дефицити. Поради всичко това, не би могло да се очаква БТ да бъде “изолиран остров” на успеха.
3. Налице е предопределен дефицит на донорски органи за БТ. Малък процент от починалите в реанимационните звена и то преди всичко в мозъчна смърт могат да бъдат донори на жизнени и функционално годни органи. В този смисъл наименованието трупни, кадаверни бъбреци се асоциира с нежизненост и рядко се използва в публикациите. Смъртта в медицината носи винаги много негативна енергия, което обяснява раз-

The probability of such development is small considering the slow speed (half a century!), with which the processes with RT in Bulgaria are running. In this regard, I am deeply convinced that active comprehensive measures can be taken to lead to the transition of RT into Bulgaria in its 4th “growth” period. I have already mentioned that this has been achieved in Turkey and Croatia. For this purpose we need to identify the factors that are significant for RT in Bulgaria and optimize them accordingly with a view to a real transition to the “growth” phase.

## FACTORS RESPONSIBLE FOR THE DEVELOPMENT OF RT IN BULGARIA AND MEASURES FOR THEIR OPTIMIZATION

These factors would be divided into two groups: non-modifiable and modifiable.

### NON-MODIFIABLE FACTORS

They are of a macro-scale nature and are hardly likely to be affected by the participants in the transplantation complex.

1. There is a moderately positive correlation relationship between the gross domestic product and the number of RT per inhabitant of a given country ( $r = 0.68$ ). This fact is hardly surprising, but the established correlation should not be absolutized - different exceptions are possible:
  - Clinical medicine, and especially transplantation, are quasi-market. For example, if funds for 1 RT are doubled, the RT will not increase to the same amount;
  - Chroniodialysis is a costly activity despite the low gross domestic product of our country over BGN 80 million per year are given by the NHIF. The number of dialysed patients in Bulgaria (577/1 mln) is not significantly different from the average European level (672/1 mln).
  - Paradoxical is the fact that the ascending period of RT in Bulgaria in the 1990s coincided with a severe financial and economic crisis.
2. The level of organization of the healthcare system is an important prerequisite for the successful functioning of the clinical transplantation, because it is a high-tech multi-team activity. Unfortunately, the healthcare system in our country is characterized by many structural defects and staff-financial imbalances and deficits. Because of all this, the RT cannot be expected to be an „isolated island“ of success.
3. There is a predetermined of organ donor shortage for RT. A small percentage of deaths in the reanimation units, and above all in brain death, can be donors of vital and functionally fit organs. In this sense, the indication cadaver (carcass) kidneys is associated with non-life and is rarely used in publications. Death in medicine always carries a very negative energy,

ностепенната резистентност на персонала от донорските бази да има воля за подобна дейност. По същата причина от 30-40% до над 90% от близките на починалия не дават съгласие за донорство /refusal of consent/, въпреки че категорично е доказана мозъчна смърт.

Живото родствено донорство също има своите лимити, свързани със страха от анестезията, операцията, усложненията, както и във връзка с наличните възрастови и други противопоказания. Неродственото, комерсиално живо донорство от морално-етична и всяка друга гледна точка е неприемливо. Световният опит показва, че емоционално-свързаното/алтруистично/, кръстосаното и АВО несъвместимото живо донорство могат да бъдат не компенсация, а надстройка на максимално разгърнато живо родствено донорство.

### ПРОМЕНЯЕМИ ФАКТОРИ

Това са фактори, които след съответни адекватни промени/административно-устройствени, законови и др./ би могло да се постигне значимо нарастване на броя на БТ, т.е. да се премине в 4-ти период на “растеж”.

1. Трансплантационната хирургия е най-важният промотор, “пейсмейкър” на трансплантационната система, защото “без операция няма трансплантация”. Вече близо 50 години хирурзите в тази система /главно уролози за БТ/ се позиционират пасивно-очаквателно - ако има донор се оперира. БТ е допълнителна спрямо основната специалност, вършеща се между другото. Приема се, че тази организация е целесъобразна, поради малкия брой донори. Но едновременно с това, на базата на обратната причинно-следствена връзка има основание да се твърди, че подобна допълнителна инцидентна ангажираност предполага и по-малък обем. Това е така, защото при “уплътняване” на трансплантационната дейност се налага самоограничение за водещите уролози, съдови хирурзи - трансплантолози, тъй като наред с основната си клинична дейност са и ръководители на клиники, катедри и др. Естествено при това положение не може да се очаква от тях силна вътрешна воля и активен подход за увеличаване на трансплантационната активност.

Ще си позволя да използвам мъдростта на популярната българска народна приказка - “ДЯДО ВАДИ РЯПА”. Наистина ряпата е извадена с общите усилия на дядото, бабата, внучката, кучето, котката и мишката, т.е. това е поуката. Но без съмнение, от друга страна, дядото има водеща роля - той е главният “дърпач”. Ако се отнесем сериозно към тази шеговита метафора и направим паралел с многоекипната трансплантационна дейност, то стигаме до извода, че хирургическият екип има водещо, пусково значение за БТ. Тогава хирургът-трансплантолог, наред с няколкочасовата операция, при наличен донор има активно отношение към донорските бази, живото донорство, реципиентите, терапията и пр. Тогава относителният дял на трансплантологията, в неговата битност на уролог, съдов хирург, коремен хирург, е много по-голям, с търсене на възможности за повече донори и повече транс-

which explains the varying resistance of staff from donor bases to having the will to do similar activity. For the same reason, from 30-40% to over 90% of the relatives of the deceased do not give consent for organ donation – i.e. refusal of consent, although brain death has been conclusively proven.

Living related donation also has its limits associated with fear of anesthesia, surgery, complications, as well as age-related and other contraindications. The unrelated, commercially living donation from moral and ethic and any other point of view is unacceptable. The world experience shows that emotionally-related (altruistic), cross-linked, and ABO incompatible living donation can be no compensation, but an upgrading of the maximally developed living related donation.

### MODIFIABLE FACTORS

These are factors that after adequate changes (administrative, legislative, etc.) could achieve a significant increase in the number of RT, i.e. to move into the 4th period of “growth”.

1. Transplant surgery is the most important promoter, the pacemaker of the transplantation system, because „no surgery, no transplant“. For almost 50 years, surgeons in this system (mainly urologists for RTs) have been positively positioned - if there is a donor, there will be surgery. RT is complementary to the main specialty, done inter alia. This organization is considered to be appropriate due to the small number of donors. But at the same time, based on the reverse causality, there is reason to assert that such additional incidental engagement also implies a smaller volume. This is because in the case of „sealing“ of the transplantation activity, self-limitation is imposed on the leading urologists, vascular surgeons - transplantologists, because along with their main clinical activity, they are also heads of clinics, departments and others. Therefore, they cannot be expected to have a strong inner will and an active approach to increasing transplant activity.

I will allow myself to use the wisdom of the popular Bulgarian fairy tale “Grandpa pulls turnip”. Indeed, the turnip is taken out with the common efforts of grandfather, grandmother, granddaughter, dog, cat and mouse, i.e. this is the life lesson. But undoubtedly, on the other hand, the grandfather has a leading role - he is the main “puller”. If we look seriously at this joking metaphor, and make a parallel with the multivariate transplantation, we come to the conclusion that the surgical team has a leading, triggering role for the RT. Then the surgeon-transplantologist, along with the several-hour operation, with a donor available, has an active attitude towards donor bases, living donation, recipients, therapy, etc. Then the relative share of transplantology, in his being a urologist, vascular surgeon, abdominal surgeon, is much bigger with the search for more donors and more transplants. The most radical and most successful is

плантации. Най-радикална и най-успешна е системата на максимално обособяване с мултиорганни трансплантации - бъбрек, черен дроб, панкреас, черва, комбинирани /без сърце и бял дроб/. Подобна е практиката в Австрия, Германия, скандинавските страни, Великобритания и др. Ще си позволя да представя моите наблюдения от кратката ми специализация в Инсбрук - Австрия. В Университетската клиника по обща и трансплантационна хирургия /проф. Марграйтер/ се извършват мултиорганни трансплантации, които през 2002 година имат следната статистика - брой трансплантации/годишно:

- 140 - бъбречни
- 67 - чернодробни
- 43 - панкреасни
- 8 - островни/инсулинови/
- комбинирани - бъбрек-черен дроб, бъбрек-панкреас.

С голяма вероятност, след 15 години обемът ще е още по-голям. Биха могли да се дадат и много примери за високообемна и успешна БТ, концентрирана в малко центрове, осъществявана от уролози или съдови хирурзи. У нас досега БТ са правени на 7 места, в повечето случаи със символични бройки!

2. Чувствително увеличение на донорите от починали за БТ може да се постигне само при действеното включване на донорските бази от големите болници в страната. По-конкретно, най-малко 2/3 от потенциалните донори би трябвало да идват от 4-5 университетски болници в София и тези в Пловдив, Варна, Плевен и Ст. Загора. В последните няколко години наистина има известно оживление на БТ от починали донори - до 2-3/1млн., но това е крайно недостатъчно - Австрия е постигнала 24 донора/1млн, като е поставена близка цел за 30 донора/1 млн.! Доколкото ми е известно/не разполагам с официални данни/, донорите се подават от единични донорски бази /напр. В. Търново, Варна и др./, където има повече ентузиазъм и воля за осъществяване тази трудна дейност. За съжаление споменатите по-горе болници с над 500 легла имат скромен принос, въпреки реанимациите с голям обем на работа, наличния квалифициран персонал с водещи специалисти. Те имат достатъчен авторитет, за да се постигне по-нисък процент откази за съгласие от близките на починалия в мозъчна смърт. Ще си позволя да дам пример с Университетската болница в Маастрихт, със 715 легла /Nephrol. Dial. Transpl. /2012/, 27:4219-4223/. В нея през последните 8 години са диагностицирани и кондиционирани средногодишно 70 донора, подходящи за трансплантация. Ако всяка от донорските бази в нашите големи болници с подобен брой легла направи само 1/10 част от това, което се съобщава в Маастрихт, ефектът върху броя трансплантации ще бъде впечатляващ.
3. Няма обективни причини да не се извършват повече, даже значително повече БТ от жив родствен донор. Това ще допълва и компенсира много по-проблемното

the system of maximal differentiation with multi-organ transplants - kidney, liver, pancreas, intestines, combined (without heart and lung). Similar is the practice in Austria, Germany, the Scandinavian countries, the United Kingdom and others. I would like to present my observations from my brief specialization in the Medical University of Innsbruck, Austria. At the Department of General- and Transplant- Surgery (prof. Margreiter R.) were performed multi-organ transplants, which in 2002 had the following statistics - number of transplants/yearly:

- 140 - kidney
- 67 - hepatic
- 43 - pancreatic
- 8 - islet/insulin /
- combined - kidney-liver, kidney-pancreas.

It is very likely that nowadays after 15 years, the volume will be even bigger. Many examples of high-volume and successful RT, concentrated in a few centers performed by urologists or vascular surgeons, could also be given. So far, RT has been made in 7 places, in most cases with symbolic numbers!

2. Significant increase in RT from deceased donors can only be achieved with the active inclusion of donor bases from large hospitals in the country. In particular, at least 2/3 of the potential donors should come from 4-5 university hospitals in Sofia and those in the cities of Plovdiv, Varna, Pleven and Stara Zagora. In the last few years, there has been some uplift in RT from deceased donors - up to 2-3/1 mln, but this is far from enough - Austria has reached 24 donors/1 mln, with a close target of 30 donors/1 mln! As far as I know (I do not have official data) donors are provided by single donor bases (e.g. Veliko Tarnovo, Varna, etc.), where there is more enthusiasm and will to carry out this difficult activity. Unfortunately, the above-mentioned hospitals with over 500 beds have a modest contribution, despite large-capacity reanimation units, the available qualified staff with leading specialists. They have sufficient authority to achieve a lower percentage in refusals of consent from the the relatives of the deceased persons in brain death. I would like to give an example of the University Hospital in Maastricht, with 715 beds /Nephrol. Dial. Transpl. /2012/, 27: 4219-4223/. In the last 8 years, 70 donors suitable for transplantation have been diagnosed and conditioned. If any of the donor bases in our large hospitals with a similar number of beds make only 1/10 of what is reported in Maastricht, the effect on the number of transplants will be impressive.
3. There are no objective reasons for not doing more, even significantly much more RTs from a living related donor. This will complement and compensate the much more problematic donation from deceased donors. Unfortunately, in recent years, the number of

донорство от починали. За съжаление през последните години броят на БТ от живи донори не само не се увеличава, но дори намалява. И всичко това въпреки уреденото в Наредба 29 финансиране на цялостния пакет скъпоструващи изследвания за подготовка на потенциалния донор. Явно финансирането е само необходимо условие за разширяване на живото донорство. Достатъчното условие е активният действен подход на трансплантационния екип спрямо новите болни, започващи диализа и техните близки - информираност, личен контакт, укрепване на доверието и съгласието.

- По-успешна ще бъде работата по набиране на повече двойки за трансплантация, ако в срещите се включват и трансплантационни хирурзи, анестезиолози, имунолози, наред с екипа на ДБТ.
- Главните аргументи за спечелване съгласието на потенциалните двойки донор/реципиент са: БТ с жив родствен донор е реална възможност за скоршна трансплантация, по-висока преживяемост на присадката и реципиента спрямо БТ от починали донори и минималния риск за донора.
- Децентрализацията на ДБТ - допълнителен фактор за мобилизиране на повече двойки за БТ - по-близка работа с регионалните нефролози и диализни центрове.
- Търсене на възможности за увеличаване на броя на т.н. preemptive/преди започване на диализа/БТ.
- Въвеждане на лапароскопска нефректомия за БТ - по-малко травматична за живия донор, влязла в практиката от 1995 година.

Статистиката показва, че у нас, по широки индикация хронична диализа започват над 130 пациенти /млн./г., което означава над 1000 души. Би могло да се приеме, че при 50-70, даже 100 от тях има реални предпоставки за живо родствено донорство с последващо търсене на съгласие и подготовка за БТ.

Отново бих искал да отбележа, че за еволюция към емоционално свързаното /неродствено/ донорство, кръстосаното /"домино"/ донорство и АВО несъвместими БТ, може да се премине, когато е достигнат оптималният обем БТ от живи родствени донори. Такъв е световният опит, като от него проличава, че тези нови медицински технологии не са елементарни и са свързани със проблеми и усложнения.

4. Преминването на БТ в 4-та фаза на "растеж" налага и еволюция във финансирането. Наредба 29 на МЗ от 2007 година за финансиране на трансплантационните дейности и с последващите допълнения изигра положителна роля за развитие на БТ и другите органи трансплантации. Едновременно с това има достатъчно аргументи, които доказват, че Наредба 29 трудно може да бъде база за преход към период на "растеж" на БТ:

- в периода на стабилизация, когато действа Наредба 29, трансплантационната активност показва само тенденция към повишаване, без да е налице сигнификантна разлика с предния възходящ пери-

RTs from living donors not only increases but is even declining. All of this, despite the funding provided in Ordinance 29 for the comprehensive package of costly research to prepare the potential donor. Apparently, funding is only a necessary condition for expanding living donation. The sufficient condition is the active working approach of the transplantology team to the new patients, starting dialysis and their relatives - awareness, personal contact, strengthening of trust and consent.

- Better will be the job by recruiting more pairs for transplantation, if the meetings include transplantology surgeons, anesthesiologists, immunologists, along with the staff of the DRT.
- The main arguments for gaining the consent of potential donor/recipient pairs are: RT with a living related donor is a real opportunity for a recent transplant, a higher survival of the graft and the recipient versus RT from deceased donors and the minimum risk for the donor.
- Decentralization of DRT - an additional factor for mobilizing more pairs for RT - closer work with regional nephrologists and dialysis centers.
- Seeking for opportunities to increase the number of so-called preemptive /prior to dialysis/ renal transplantation.
- Introduction of laparoscopic nephrectomy for RT - less traumatic for the living donor, which has been in practice since 1995.

The statistics shows that in our country, on broad indications over 130 patients (1million/yearly) started chronic dialysis, meaning over 1,000 people. It could be assumed that in 50-70, even 100 of them have real prerequisites for living related donation with subsequent seeking of informed consent and preparation for RT.

Again, I would like to note that an evolution to emotionally connected /unrelated/ donation, cross /"domino"/ donation and ABO incompatible RT can be considered, when the optimum volume of RT from living relatedkinship donors has been reached. This is the experience of the world, and it is clear from these new medical technologies are not elementary and are involved to problems and complications.

4. The transition of RT into its 4th phase of „growth“ also requires an evolution in financing. Ordinance 29 of the Ministry of Health as of 2007 on the financing of transplantation activities and its subsequent additions played a positive role in the development of RT and other organ transplants. At the same time, there are sufficient arguments to prove that Ordinance 29 can hardly be the basis for a transition to a „growth“ period of RT:

- during the stabilization period, when Ordinance 29 is effective, transplantation activity shows only a tendency to increase without a significant

од (без Наредба 29);

- начинът на финансиране от Наредба 29 не е достатъчно гъвкав /изключвам субсидиите за лабораториите/- за трансплантационните екипи това означава бонуси, за които нерядко има спорове, а не достойно заплащане на една рутинна дейност.
- сумите, с които се заплащат отделните дейности, са твърде произволни, като има позиции, които не се финансират.

Считам, че в интерес на интензифициране на трансплантационните дейности е да се направят добре обмислени промени във финансирането им. Не съм подготвен да предлагам конкретни стъпки, но съм дълбоко убеден, че финансирането от НЗОК може да донесе ползи. Особено, ако реално се остойностят отделните позиции, като в тях на първо място се предвиди достатъчно висок относителен дял за трансплантационните екипи. Те трябва да бъдат добре мотивирани да изпълняват рутинно тази най-съвременна клинична дейност.

За ползата от подобна трансформация ще дам пример с хронодиализната мрежа у нас. След като се премина на финансиране от МЗ в НЗОК, системата се стабилизира - безотказно се лекуват всички нуждаещи се, появили се частни диализни центрове, което води до здравословна конкуренция, като има още доста за надграждане. Всичко това се постига при цена на 1 хемодиализа в пъти по-ниска спрямо средноевропейското ниво.

5. Децентрализация/демонополизация/ на диспансерното наблюдение /follow-up/ на бъбречно трансплантираните и усъвършенстване на начина на финансиране. Единственият засега у нас ДБТ, базиран в Александровска болница се утвърди в десетилетията като успешен сектор в системата на БТ. Нещо повече, ДБТ е добър пример за реална и ефективна диспансерна дейност /наблюдение +лечение/, за разлика от много други диспансери, които до голяма степен са формално-документални. Ако наистина се възприеме и реализира линия за чувствително повишаване на броя на БТ /период на растеж/, ДБТ в сегашния си вид не би могъл да отговори на това предизвикателство. Ако приемем за оптимална норма средно 6 визити/годишно на БТ пациенти/по наши наблюдения/, то при сегашната бройка наблюдавани диспансерно са необходими около 3500- 4000 прегледа. При постигане съществено увеличение на БТ, то и визитите за пост-трансплантационно наблюдение ще нараснат с хиляди. Като се имат предвид и многото други ангажименти на Клиниката по нефрология и трансплантация /обща нефрология, обучение лекари, студенти, научна работа и др./, трудно ми е да приема, че подобен нарастващ обем няма да повлияе на качеството. За осъществяване на диспансерната децентрализация предлагам следните ключови стъпки, представени накратко:

- Изграждане на ДБТ към нефрологичните звена на МУ - МФ Лозенец, Пловдив, Варна, Плевен, Ст. Загора и разбира се - водещият МУ София- Александ

difference with the previous ascending period (without Ordinance 29);

- the ways of funding according to Regulation 29 is not flexible enough /excluding the subsidies for laboratories/ - for transplantology teams, this means bonuses that are often disputed and not a decent payment for a routine activity;
- the amounts to be paid for the individual activities are too random, with positions not funded.

I believe that it is in the interest of intensifying transplant activities to make well thoughtful changes in their funding. I am not prepared to propose specific steps, but I am deeply convinced that funding from the NHIF can bring benefits. Especially, if the individual items are valued in real terms, with a high relative share for the transplantology teams being provided. They should be well motivated to routinely perform this most state-of-the-art clinical activity.

For the benefit of such a transformation I will set an example with the chronodialysis network in our country. After the funding has been transferred from the Ministry of Health to the National Health Insurance Fund, the system has been stabilized - flawlessly persons in need are treated, private dialysis centers have emerged; thus, leading to healthy competition, and there is still a lot to be upgraded. All this is achieved at a price of 1 hemodialysis that is in times lower than the average one for the European level.

5. Decentralization /demonopolization/ of the dispensary follow-up of the renal transplants and improvement of the way of financing. The only one for our country Dispensary for Renal Transplantation (DRT), based in Alexandrovsk Hospital, has been established in decades as a successful sector in the RT system. Moreover, DRT is a good example of real and effective dispensary activity (observation plus treatment), unlike many other dispensaries, which are largely formal-documentary. If the modality for a significant increase in the number of RT /growth period/ is actually adopted and implemented, the DRT in its present form could not respond to this challenge. Assuming an optimal average of 6 visits per year for RT patients (as per our observations), about 3500-4000 check-ups are required for the current number of dispensaries observed. When achieving a substantial increase in RT, visits to post-transplant surveillance will increase by thousands. Taking into account the many other commitments of the Department of Nephrology and Transplantation (general nephrology, physicians, students, scientific work, etc.), I find it hard to assume that such a growing volume will not affect on the quality. To implement the dispensary decentralization, I propose the following key steps, briefly presented:

- Establishment of DRT within the nephrological units of Medical University – Medical Faculty

дровска болница.

- Пациентите с БТ /новотрансплантирани или заварено положение/ съвсем доброволно, на базата на териториален принцип или личен избор, се разпределят в съответния ДБТ за по-нататъшно наблюдение.
- Да се утвърдят подробни стандарти за работа на тези звена със съответно обучение и методична помощ - от ДБТ - Клиника по нефрология и трансплантация.
- Целево финансиране на амбулаторните визити с амбулаторен лист за пациента, ОПЛ/МЗ,НЗОК/ и въвеждане на клинични пътеки за специфични и налагащи хоспитализация усложнения на БТ.

Въвеждането на подобна организация в продължителното наблюдение и лечение на БТ болни би било от полза за пациентите с БТ, за персонала на единствения в момента ДБТ, както и за повишаване на трансплантационната активност:

- за пациентите с БТ - право на избор, повишаване качеството на наблюдение - благородна конкуренция, редуциране на многочасовите уморителни пътувания и др.;
- за ДБТ и Клиниката по нефрология и трансплантация - оптимизиране на работата, повод за ново развитие с доближаване до европейския опит;
- за трансплантационната активност - децентрализирането на ДБТ чрез по-тясното взаимодействие с локалните диализни центрове и нефролози, може да бъде база за реално повишаване броя на потенциалните двойки/донор-реципиент за БТ, а защо не и активиращ ефект върху регионалните донорски бази.

По този начин БТ ще стане наистина национална кауза, а не само "софийска работа", мнение, породено от прекалената централизация.

6. Добре развитата у нас диализна мрежа не е конкурент, а допълва и подпомага БТ. Наличието на лист за чакащи от близо 1000 болни на хронидиализа позволява те да чакат по-дълго - месеци и години- успешна БТ. Не така стоят нещата с чакащите сърдечна, чернодробна или белодробна трансплантация.

Ще се опитам да оспоря това, което съм чул и прочел, че диализните звена са финансово незаинтересовани да съучастват в БТ със своите пациенти-потенциални реципиенти. Казано директно - 150 хемодиализи по-малко на пациент/годишно, всяка от които по 144 лева - при реализирана БТ.

- Диализният екип /вкл. много важната за провеждане на процедурата диализна сестра/ не получават по-високо заплащане или такова "на парче", въпреки отговорната животоподдържаща интервенционална дейност; постъпленията от НЗОК "дифундират" в администрацията и има все по-голям дефицит на персонал;
- Ако наистина се премине във фаза на "растеж" на БТ,

Lozenets, Plovdiv, Varna, Pleven, Zagora and of course - the leading Medical University Sofia - Alexandrovska Hospital.

- Patients with RT /newly transplanted or the established number of patients to the moment/ on a voluntary basis, based on a territorial principle or personal choice, are assigned to the relevant DRT for further monitoring.
- Establishing detailed standards for the work of these units with appropriate training and methodical assistance - from the DRT - Department of Nephrology and Transplantation.
- Target financing of the ambulatory visits with an ambulatory sheet for the patient, GP /MH, NHIF/ and introduction of clinical pathways for specific and complicating hospitalization of RT.

The introduction of such an organization in the continuous monitoring and treatment of RT patients would be beneficial to patients with RT, for the staff of the only currently active DRT and to increase transplantation activity:

- for patients with RT - choice, increased quality of observation - noble competition, reduction of the many hours of tiring trips, etc .;
- for the DRT and the Department of Nephrology and Transplantation - optimization of the work, a reason for new development with an approximation to the European experience;
- for transplantation activity, the decentralization of DRT by closer interaction with local dialysis centers and nephrologists may be the basis for a real increase in the number of potential pairs (donor-recipient) for RT, and why not an activating effect on regional donor bases.

In this way, RT will become a truly national cause, not just „Sofia’s work“, an opinion stemming from the excessive centralization.

6. The well-developed dialysis network in our country is not a competitor but complements and supports the RT. The presence of nearly 1000 chroniodialysis patients on the waiting list allows them to wait for longer - months and years of successful RT. This is not the case with those on the waiting list for heart, liver or lung transplantation.

I will try to argue that I have heard and read that dialysis units are financially uninterested in joining the RT with their patients - potential recipients. Directly said - 150 hemodialyses less per patient/yearly, each of which is BGN 144 - when RT is implemented.

- The dialysis team (including dialysis nurse who is very important for the procedure) does not receive a higher payment or that „for piecemeal work“, despite the responsible life-support intervention; the NHIF fundings „diffuse“ in the administration and there is an increasing staff shortage;



диализните отделения не са заплашени от намаляване обема на работа или закриване; съгласно Регистъра на ERA EDTA 2014, при сегашните широки индикации, в България диализа започват 166 пациенти /млн./годишно; увеличаване трансплантационната активност на 10-15 и повече БТ/1 млн./годишно няма да окаже значимо влияние върху диализните обеми; при това диализните отделения имат допълнителна работа за извършване: намаляване на значителната смъртност/съобразяване с високата възраст и коморбидитета/, съвременен подход към острите и обострени случаи с бъбречно увреждане/с диализна зависимост/, нови методи за извънбъбречна депурация, обхващане и наблюдение на преддиализни ХБЗ и др.

- Твърдението, че броят на чакащите БТ в waiting list у нас е недостатъчен по вина на диализните отделения, е несъстоятелно; от около 3500 болни на хронична диализа, като чакащи БТ са регистрирани малко под 1000, т.е. 28%; по данни на ERA EDTA от 2012 година в списъка на чакащи има 65000 от 170000 хроничнодиализирани - 38%; този процент наистина е по-висок, но това се обяснява с факта, че при 65000 чакащи годишно се правят малко под 20000 БТ/годишно, което означава около 30% /средно чакане - 3-4 години/; у нас при 30 БТ/1000 чакащи годишно - 3%, трудно може да се изчисли вероятността за бъбрек.

В заключение, разграничаването на 3 периода в почти половинвековното развитие на БТ в България почива на обективни количествени и качествени параметри. Приемайки, че всеки един от тези периоди е по своему положителен и успешен, категорично е аргументирана нуждата от съществено увеличаване на трансплантационната активност. Това предполага системата да се менажира за преход към четвърти период - "на растежа". Идентифицирани са факторите и предложени съответни промени, които биха съдействали за реализиране на този преход. Вижда се, че от една страна става въпрос за еволюция /надграждане/ и от друга - необходимост от промени в всички компоненти на системата за БТ. Дори да приемем, че така представените постановки са правилни, много по-лесно е това да се напише, отколкото да се осъществи на практика. По този повод ще цитирам в оригинал мисъл на Гьоте: "Es ist nicht genug zu wissen, man muss es auch anwenden. Es ist nicht genug zu wollen, man muss es auch tun"- J. W. Goethe /1749-1832/.

***„Не е достатъчно да се знае, трябва да се прилага.  
Не е достатъчно да се иска, трябва да се направи”***

## КНИГОПИС / REFERENCES

1. Панчев П. и кол. Александровска болница - национален център по бъбречна трансплантация. Медицинска мисъл, Сборник научни трудове, том 1, 2004, 30-43  
Panchev P. et al. Alexandrovska Hospital - National Center for Renal Transplantation. Medical Thought, Collection of Scientific Papers, vol. 1, 2004, 30-43

- If the RT's „growth“ phase really appears, dialysis departments are not threatened by a reduction in workload or closure; according to the ERA EDTA 2014 Register, with the current broad indications, 166 patients (1 million/yearly) in started dialysis in Bulgaria; increasing the transplantation activity of 10-15 and more RT/1 million/yearly will not have a significant impact on dialysis volumes; dialysis wards have additional work to do: reduction of significant mortality /consideration of high age and comorbidity/ moderate approach to acute and aggravated cases of renal impairment/ with dialysis dependence/, new methods of non-renal depuration, coverage and monitoring of predialysis Chronic Kidney Disease and others.
- The allegation that the number of patients on the waiting list for RTs in our country is insufficient due to the fault of the dialysis compartments is inconsistent; of about 3500 chronic dialysis patients, as waiting RTs are registered just under 1000, i.e., 28%; according to ERA EDTA data for 2012 there are 65,000 out of 170,000 chronodialized on the waiting list - 38%; this percentage is indeed higher, but this is explained by the fact that in 65,000 waiting individuals per year are made slightly less than 20000 RT/yearly, which means about 30% (on average on the waiting list - 3-4 years); in Bulgaria for 30 RT/1000 waiting per year - 3%, it is difficult to calculate the probability for a kidney.

In conclusion, the differentiation of 3 periods in almost half-century development of RT in Bulgaria is based on objective quantitative and qualitative parameters. Assuming that each of these periods is inherently positive and successful, there is a clear justification for the need for a significant increase in transplantation activity. This implies that the system is being managed for a transition to a fourth period - „growth“ phase. Factors are identified and relevant changes that would assist in the realization of this transition are proposed. It is evident that, on the one hand, there is an evolution /upgrade/ and, on the other - the need for changes in all the components of the RT system. Even if we assume that the presentations are correct, it is much easier to write than to do in practice. On this occasion, I will quote Goethe's original thought:

*„Es ist nicht genug zu wissen, man muss es auch anwenden. Es ist nicht genug zu wollen, man muss es auch tun - Knowing is not enough; we must apply. Willing is not enough; we must do“*

Johann Wolfgang von Goethe /1749-1832/.

2. Nephrol Dial Transpl /2012/, 27:4219-4223
3. Clin Kidney J vol 8/3, 248-261, 2015
4. Clin Kidney J vol 11/1, 108-122, 2018



**БЪЛГАРСКО СПИСАНИЕ ЗА ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ** е много-профилно списание, което включва публикации в областта на здравната политика, здравен мениджмънт и икономика, епидемиология на неинфекциозните и заразни 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 оформлението 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.

**Таблицы:** Таблиците трябва да имат ясни заглавия и при необходимост обяснителни бележки под черта.

**Фигури:** Всяка фигура се подава като отделен документ/файл. 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 non-communicable 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.

