

Съвременна Медицина

Modern
medicine

LXII 2/2018



Съюз на българските медицински специалисти

2/2018

LXII



Съвременна медицина

Орган на Съюза на българските медицински специалисти

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

Главен редактор:

Проф. Б. Богов
E-mail: bbogov@gmail.com

Зам.-гл. редактор:

Проф. Зл. Коларов
E-mail: zkolarov@abv.bg

Научен секретар:

Доц. Р. Кръстева
E-mail: krasteva_r@yahoo.com

Членове:

Доц. К. Ангелов
Доц. М. Георгиев
Проф. О. Георгиев
Чл.-кор. проф. А. Гудев
Проф. В. Димитрова
Проф. В. Златков
Проф. З. Каменов
Проф. Д. Костадинов
Проф. Г. Куртева
Проф. Ц. Кътова
Проф. М. Маринов
Проф. Л. Матева
Проф. В. Миланова
Проф. П. Минчев
Акад. проф. В. Митев
Проф. Л. Митева
Проф. Е. Наумова
Проф. Г. Начев
Проф. А. Николов
Проф. Е. Паскалев
Проф. П. Переновска
Проф. И. Петкова
Чл.-кор. проф. Н. Петров
Проф. Т. Попов
Доц. К. Рамшев
Проф. Р. Рашков
Проф. И. Салтиров
Проф. Д. Свиначков
Проф. Л. Спасов
Проф. Р. Стоилов
Проф. А. Темелков
Чл.-кор. проф. Л. Трайков
Проф. В. Хаджидеков
Доц. Е. Хаджиев

СЪДЪРЖАНИЕ

Оригинални статии

М. Любомирова, И. Георгиева, Г. Иванов, Р. Кръстева, Б. Богов Скрининг за хронично бъбречно заболяване – кога, как, защо?.....	3
Цв. Великова, С. Лазова, П. Переновска, Д. Митева, П. Великов, Г. Петрова, Д. Свиначков. Витамин D статус при деца с хронични белодробни заболявания	10
К. Костов, Ю. Ванев, О. Чолаков, А. Димова. Съвременни подходи при идентифицирането и лечението на тънкочревни увреждания от непроницаваща абдоминална травма	18
Д. И. Дойков. Ендоскопска ехография с еластография на панкреаса – собствени наблюдения и обзор на методиката	24
Т. Веков, Й. Симеонова, Н. Велева. Анализ разход/ефективност на CYP51 инхибиторите за лечение на пациенти с инвазивни гъбични инфекции	30

Обзори

В. Боева-Бангъзова, К. Енева, М. Мухтаров, П. Драгомирова Бабезиоза при човека	37
В. Манолов, С. Хаджидекова, Р. Грозданова, В. Василев, Ю. Петрова, Б. Богов, Е. Възлов, Г. Ангел, М. Цанкова, М. Караджова, М. Петрова, И. Петрова-Иванова, Т. Кунчев, Д. Овчаров, К. Цачев, Л. Трайков. Обмяна на желязото и атеросклеротични промени при пациенти с бъбречно заболяване	47

На Вашето внимание

Изисквания към авторите	63
-------------------------------	----

Адрес на редакцията:

СБМС, София, 1431, ПК-63, ул. "Св. Георги Софийски" № 1

Включено е в международния регистър на периодичните издания – ISSN 0562-7192
и в БД Българска медицинска литература при ЦМБ, МУ – София

EDITORIAL BOARD**Editor in chief:**

Prof. B. Bogov

E-mail: bbogov@gmail.com**Deputy editor:**

Prof. Zl. Kolarov

E-mail: zkolarov@abv.bg**Scientific secretary:**

Assoc. prof. R. Krasteva

E-mail: krasteva_r@yahoo.com**Editorial staff:**

Assoc. Prof. K. Angelov
 Assoc. Prof. M. Georgiev
 Prof. O. Georgiev
 Corr. memb. prof. A. Gudev
 Prof. V. Dimitrova
 Prof. V. Zlatkov
 Prof. Z. Kamenov
 Prof. D. Kostadinov
 Prof. D. Kurteva
 Prof. Ts. Katova
 Prof. M. Marinov
 Prof. L. Mateva
 Prof. V. Milanova
 Prof. P. Minchev
 Acad. Prof. V. Mitev
 Prof. L. Miteva
 Prof. E. Naumova
 Prof. G. Nachev
 Prof. A. Nikolov
 Prof. E. Paskalev
 Prof. P. Perenovska
 Prof. I. Petkova
 Corr. memb. prof. N. Petrov
 Prof. T. Popov
 Assoc. Prof. K. Ramshev
 Prof. R. Rashkov
 Prof. I. Saltirov
 Prof. D. Svinarov
 Prof. L. Spasov
 Prof. R. Stoilov
 Prof. A. Temelkov
 Corr. memb. prof. L. Traykov
 Prof. V. Hadjidekov
 Assoc. Prof. E. Hadzhiev

Original articles

M. Ljubomirova, I. Georgieva, G. Ivanov, R. Krasteva, B. Bogov <i>Screening for chronic kidney disease – when, how, why?</i>	3
Ts. Velikova, S. Lazova, P. Perenovska, D. Miteva, P. Velikov, G. Petrova, D. Svinarov <i>Vitamin D status in children with chronic lung disease</i>	10
K. Kostov, Y. Vanev, O. Cholakov, A. Dimova. <i>Contemporary approaches to the identification and treatment of intestinal injuries from blunt abdominal trauma</i>	18
D. I. Doykov. <i>Endoscopic ultrasonography with elastography of the pancreas – personal findings and review of the method</i>	24
T. Vekov, I. Simeonova, N. Veleva. <i>A cost-effectiveness analysis of the CYP51 inhibitors for treatment of patients with invasive fungal infections</i>	30

Surveys

V. Boeva-Bangiozova, K. Eneva, M. Muhtarov, P. Dragomirova <i>Human babesiosis</i>	37
V. Manolov, S. Hadjidekova, R. Grozdanova, V. Vasilev, Yu. Petrova, B. Bogov, E. Vazellov, G. Angov, M. Tsankova, M. Karadjova, M. Petrova, I. Petrova-Ivanova, T. Kuntchev, D. Ovcharov, K. Tzatchev, L. Traykov. <i>Iron homeostasis and atherosclerotic changes in chronic kidney disease patients</i>	47

To your attention

<i>Requirements to authors</i>	63
--------------------------------------	----

Editorial address:

UNION OF MEDICAL SPECIALISTS IN BULGARIA

1, Sv. G. Sofiysky, Sofia 1431 Bulgaria

СЪВРЕМЕННА МЕДИЦИНА 2/2018

Централна медицинска библиотека, МУ – София

Езикова редакция: И. Митева, В. Цъклева, В. Колев (англ.)

Страниране: Д. Александрова

Печат: j-point plus

СКРИНИНГ ЗА ХРОНИЧНО БЪБРЕЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ – КОГА, КАК, ЗАЩО?

М. Любомирова, И. Георгиева, Г. Иванов, Р. Кръстева, Б. Богов

Клиника по нефрология, УМБАЛ "Александровска", КВБ, МУ – София

Резюме. Целта на проучването е скрининг за хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) при хора с повишен риск. **Материал и методи:** Изследвани са 110 лица, без анамнеза за ХБЗ, 70 мъже и 40 жени, на средна възраст 64.8 ± 14.6 г. Скринингът включва анамнеза в насока артериална хипертония и диабет – давност и контрол, определяне на BMI. Лабораторният скрининг е: ПМК, кръвна захар, креатинин, пикочна киселина, отношение албумин/креатинин в урината. Оценката на гломерулната филтрация (ГФ) е по формулата MDRD. **Резултати:** Само 40% от изследваните са с нормална ГФ, средната стойност за групата е 81.86 ± 25.88 ml/min. ГФ под 60 ml/min имат 24% от изследваните. Артериална хипертония има при 67,3% от групата, като само 24% от хипертониците имат добър контрол. Диабет има при 21.8%, затлъстяване – при 63.6%. 21 (19%) са пациентите с 3 рискови фактора (затлъстяване, диабет и хипертония), с два – АХ и затлъстяване, са 67 (60.9%), с един фактор – хипертония или затлъстяване, са 7 (6.3%). 32.9% от хипертониците са с ГФ под нормата, докато при липса на хипертония само при 9.4% имат ГФ под нормата. **Извод:** Артериалната хипертония, самостоятелно или в комбинация с други рискове, е значим фактор за поява на ХБЗ. Скринингът за ХБЗ трябва да се заложи рутинно при хора над 40 г. при наличието дори и само на един рисков фактор за ХБЗ, защото ранната и точна диагноза и последващо наблюдение със специфична ренопротекция могат да забавят прогресията на ХБЗ.

Ключови думи: хронично бъбречно заболяване (ХБЗ), рискови фактори, скрининг, гломерулна филтрация

SCREENING FOR CHRONIC KIDNEY DISEASE – WHEN, HOW, WHY?

M. Ljubomirova, I. Georgieva, G. Ivanov, R. Krasteva, B. Bogov

Clinic of Nephrology, University Hospital "Aleksandrovska", Department of Internal diseases, Medical University – Sofia

Abstract. The aim of the study was to assess the risk for chronic kidney disease (CKD) in patients with one or more risk factors. **Material and Methods:** 110 subjects without a history of CKD, 70 m and 40 g, an average age of $64.8 \pm 14/6$, were studied. Screening included a history an duration of arterial hypertension and diabetes, BMI assignment. Laboratory screening is PKK, blood sugar, creatinine, uric acid, urinary albumin/creatinine ratio. The evaluation of glomerular filtration (GF) is based on the MDRD formula. **Results:** Only 40% of the subjects had normal GF, the mean value for the group was 81.86 ± 25.88 ml/min. GF less than 60 ml/min have 24% of those tested. Arterial hypertension is present in 67.3% of the group, only 24% of hypertensives patients had good control. Diabetes mellitus presented in 21.8% of the patients, obesity – in 63.6%. 21 patients (19%) had 3 risk factors for CKD (obesity, diabetes and hypertension), with two – AH and obesity were 67 (60.9%), with one factor hypertension or obesity were (6.3%). 32.9% of the hypertensive patients have GF below normal, whereas in the absence of hypertension only 9.4% have GF below normal level. **Conclusion:** Arterial hypertension, alone or in combination with other risk factkors, is a significant factor for the onset of CKD. Screening for CKD should be routinely given to people over 40 years of age, with even a single risk factor for CKD because early and accurate diagnosis and follow-up with specific renal protection therapy may slow the progression of CKD.

Key words: chronic kidney disease, risk factors, screening, glomerular filtration rate

Дефиницията и класификацията на хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) се модифицират през годините, защото стремежът е да се обособят прецизно отделните степени на ХБЗ, които носят и модифицират различен риск. Настоящите международни насоки определят ХБЗ като намалена бъбречна функция, оценена чрез скорост на гломерулната филтрация (GFR), по-ниска от 60 ml/min на 1,73 m², или доказване на маркери за увреждане на бъбреците, или и двете, с продължителност най-малко три месеца, независимо от основната причина (1-22). Обичайно диагнозата ХБЗ се поставя късно, когато пациентите имат симптоматика, в късните стадии на ХБЗ. Прилагането на рено- и кардиопротективна терапия на този етап вече е закъсняло. Има утвърдени консенсусни правила за добра клинична практика за насочено търсене на ранните, безсимптомни стадии на ХБЗ в най-рисковите групи – хипертоници, диабетици и хора с наднормено тегло, като се изследват определени лабораторни показатели (1-22). Хроничното бъбречно заболяване днес е заболяване с доказана социална значимост. В развитите икономически страни 50% от разходите в здравеопазването са именно за такива заболявания като диабет, сърдечно-съдови заболявания, хронични бъбречни заболявания, хроничен диализа. В над 50% от случаите с терминална бъбречна недостатъчност в САЩ като основна причина за ХБЗ се посочва диабетът, а в 30% – хипертоничната болест. През последните години има и акцент върху същественото място на затлъстяването като рисков фактор за ХБЗ (1-22). В световен мащаб разпространението на хипертонията при възрастни е оценено като заплашително, засегнати са над 26% от световното население (над 972 млн. случая), като тенденцията е за лавинообразно нарастване на честотата и засягане на все по-млади хора. Подобни тенденции са очевидни при диабета. В световен мащаб разпространението на диабета при възрастни се оценява на 6,4%, засегнати са 285 млн. души, и се очаква да нарасне 7,7% до 2030

г. (439 млн. случая). Най-голямо увеличение в разпространението се очаква в развиващите се региони (Близкия изток, 163%; Африка, 161%; Индия, 151%; Латинска Америка, 148% и Китай, 104%), като се засягат всички възрастови групи, без разлика в пола. Затлъстяването в световен мащаб също се увеличава. 312 млн. възрастни по света са оценени като затлъстели в началото на 21-ви век. Особено тревожно е увеличаването на броя на деца с наднормено тегло и затлъстяване.

При над 50% от случаите с терминална бъбречна недостатъчност в САЩ като основна причина за ХБЗ се посочва диабетът, а при 30% – хипертоничната болест (1-22). Честотата, разпространението и прогресията на ХБЗ се различават в отделните страни по етнически и социални фактори на здравето, вероятно чрез епигенетично влияние.

Целта на проучването е да се осъществи скрининг за ХБЗ при хора с повишен риск. Да се установи има ли връзка между лабораторните маркери за ХБЗ и АХ, захарния диабет и броя на рисковите фактори. Да се определи мястото на конвенционалното ултразвуково изследване на бъбреците, като се отчете съотношението между лабораторните маркери за бъбречно увреждане и ултразвуковите параметри, отчетени при конвенционалното ехографско изследване на бъбреците.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

При всички лица е събрана информация за давността на артериалната хипертония и диабета, ако ги има доказани. Отчетени са антропометрични данни – ръст и телесно тегло, и на тази база по формула е изчислен BMI. Лабораторният скрининг включва: кръвна захар, креатинин, пикочна киселина, липиден профил, обикновена урина, албуминурия (в mg/l) и съотношение ACR (албумин/креатинин в урината, в mg/g). Бъбречната функция е определена на базата на изчислен клирънс, оценяващ GFR по формула MDRD в ml/min, тъй като серумният креатинин е изчислен по колориметричен, а не по ензимен метод (1-22). Демографските характеристики и лабо-

раторните данни за изследваната кохорта са представени на табл. 1. Пациентите, които са включени в скрининга, участват доброволно, без предварителен подбор. Анамнестично, бъбречната функция на всички лица е нормална, като пациентите не съобщават за хронично бъбречно заболяване.

Оценката на тежестта на ХБЗ е на базата на приетата класификацията според нивото на GFR по KDIGO (табл. 2) (1-5). Конвенционална ехография на отделителната система е направена на 110 лица – 70 жени и 40 мъже, в

рамките на скринингови изследвания за хронично бъбречно заболяване. Средната възраст на изследваната група е 64.66 ± 14.77 год. Ехографският преглед е осъществен с апарат Esaote, 3,5 MHz трансдюсер. Отчетени са: положението, големината на бъбреците, структурата на паренхима, паренхимната ехогенност и кортикомедуларното свързване. Определението дифузен бъбречен процес се свързва с повишената паренхимна ехогенност и заличаването на кортикомедуларното свързване.

Таблица 1. Средни стойности на количествените променливи на изследваната кохорта

Параметри	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. deviation
Възраст	110	21	86	64.66	14.177
BMI	110	17.0000	46.9000	26.528431	4.1067290
Креатинин	110	47	181	83.20	29.269
MDRD	110	29	131	80.08	24.963
Албуминурия	110	.7600	941.0000	41.475818	117.8817645
ACR	110	.0000	96.5000	3.592404	10.7973682
Пикочна киселина	110	0	670	321.64	93.159
Бъбречни размери – десен	110	70	167	103.96	12.303
Бъбречни размери – ляв	110	15	164	103.02	14.462
Паренхим – десен	110	8	119	16.91	10.272
Паренхим – ляв	110	9	26	16.59	2.547

Таблица 2. Степени на ХБЗ според нивото на GFR

Степен	GFR ml/min	Тежест на промяната на GFR
1	≥ 90	Нормална или висока
2	60-89	Леко намалена
3а	45-59	Леко към умерено намалена
3б	30-44	Умерено към тежко намалена
4	15-29	Тежко намалена
5	≤ 15	Терминална бъбречна недостатъчност

СТАТИСТИЧЕСКИ АНАЛИЗ

Непрекъснатите променливи са представени като средна стойност $\pm$ стандартно отклонение или медиана (интерквартилен обхват) според случая. Връзката между сонографските параметри и GFR, оценена с MDRD, както и между отделните рискови фактори за ХБЗ и GFR беше оценена чрез двустранен корелационен тест на Pearson.

РЕЗУЛТАТИ

Само 40% от изследваните пациенти са с нормална ГФ, средната стойност за групата е 81.86 ± 25.88 ml/min. ГФ под 60 ml/min имат 24% от групата. С артериална хипертония са 67.3%, като само 24% от хипертониците имат добър контрол. Диабет има при 21.8%, затлъстяване – при 63.6%. С три рискови фактора (затлъстяване, диабет и хи-

пертона) са 21 човека (19%), с два – АХ и затлъстяване, са 67 (60.9%), с един фактор – хипертония или затлъстяване, са 7 (6,3%). 32.9% от хипетониците са с ГФ под нормата, докато при липса на хипертония само 9.4% имат ГФ под нормата. Данните са отразени в табл. 3 и табл. 4. Броят на болните с влошена бъбречна функция, оценена по ниво на ГФ, с налична артериална хипертония е значимо по-голям от хората с ГФ под нормата, които нямат хипертония.

Доказа се значима зависимост между наличието на дифузен бъбречен процес и влошаването на бъбречната функция (табл. 5). Връзка между диабета и бъбречната функция, оценена чрез измерването на ГФ, не се доказва.

Пациентите с повече от един рисков фактор са с по-висок риск от влошаване на бъбречната функция. С нарастване броя на рисковите фактори, рискът за бъбречна б.

Таблица 3. Връзка между наличието на артериална хипертония и бъбречната функция, оценена чрез GFR, изчислена по формулата MDRD

			AH			Total
				–	+	
MDRDb	.00	Count	3	29	49	81
		% within MDRDb	3.7%	35.8%	60.5%	100.0%
		% within AH	100.0%	90.6%	67.1%	75.0%
	1.00	Count	0	3	24	27
		% within MDRDb	0.0%	11.1%	88.9%	100.0%
		% within AH	0.0%	9.4%	32.9%	25.0%
Total		Count	3	32	73	108
		% within MDRDb	2.8%	29.6%	67.6%	100.0%
		% within AH	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Таблица 4. Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	7.582a	2	.023
Likelihood Ratio	9.090	2	.011
N of Valid Cases	108		

Таблица 5. Връзка между наличието на дифузен бъбречен процес и бъбречната функция, оценена чрез GFR, изчислена по формулата MDRD

			MDRDb		Total
			.00	1.00	
Диф.бъбр.		Count	1	0	1
		% within Диф.бъбр.	100.0%	0.0%	100.0%
		% within MDRD	1.2%	0.0%	0.9%
	-	Count	54	8	62
		% within Диф.бъбр.	87.1%	12.9%	100.0%
		% within MDRD	66.7%	29.6%	57.4%
	+	Count	26	19	45
		% within Диф.бъбр.	57.8%	42.2%	100.0%
		% within MDRD	32.1%	70.4%	41.7%
Total		Count	81	27	108
		% within Диф.бъбр.	75.0%	25.0%	100.0%
		% within MDRD	100.0%	100.0%	100.0%

Таблица 6. Връзка между ГФ и рисковите фактори за ХБЗ

			MDRDb		Total
			.00	1.00	
Factori	.00	Count	13	1	14
		% within Factori	92.9%	7.1%	100.0%
		% within MDRDb	18.3%	4.0%	14.6%
	1.00	Count	20	1	21
		% within Factori	95.2%	4.8%	100.0%
		% within MDRDb	28.2%	4.0%	21.9%
	2.00	Count	20	8	28
		% within Factori	71.4%	28.6%	100.0%
		% within MDRDb	28.2%	32.0%	29.2%
	3.00	Count	17	10	27
		% within Factori	63.0%	37.0%	100.0%
		% within MDRDb	23.9%	40.0%	28.1%
	4.00	Count	1	5	6
		% within Factori	16.7%	83.3%	100.0%
		% within MDRDb	1.4%	20.0%	6.3%
Total		Count	71	25	96
		% within Factori	74.0%	26.0%	100.0%
		% within MDRDb	100.0%	100.0%	100.0%

ОБСЪЖДАНЕ

Диагностиката на ХБЗ в напредналите стадии – над трети, когато болните са с разгърната симптоматика, не е трудна. Но проблемът е, че стартирането на рено- и кардиопротективни терапии на този етап е твърде закъсняло и най-вече – с незадоволителни резултати. Ето защо от ключово значение за забавяне на прогресивната загуба на бъбречната функция е възможно най-ранното инициране на ренопротективни режими, което значи обхващане на всички рискови за ХБЗ болни, хипертоници, диабетици, болни с метаболитен синдром и обезни пациенти (1-24). Диагнозата обикновено се поставя след насочени скринингови лабораторни тестове (изследване на нивото на кръвна захар, креатинин, урея, пикочна киселина, изследване на обикновена урина и съотношение албумин/креатинин (ACR) в урината или микроалбуминурия) или когато симптомите стават тежки (1, 6-22). Най-добрият показател за общата бъбречна функция е GFR, който най-лесно в ежедневната практика се изчислява по формула MDRD или CKD-Epi

(формулата ползва серумен креатинин, изчислен по ензимен метод) (1). Наличието на микроалбуминурия или повишено съотношение албумин/креатинин в урината е свързано с повишен риск за прогресия на ХБЗ и смърт (1, 6-24). Конвенционалната и доплер-ехографията са важна стъпка в диагностичния алгоритъм на реновазалната хипертония. Броят на пациентите с ехографии, в които бъбреците са описани като нормални по структура, е малък. Обяснението на този факт е, че средната възраст на изследваните лица е над 60 год., като процентът на клинично здравите по анамнеза и лабораторни изследвания пациенти е малък. Много висок е процентът на лицата с доказани дискретни структурни промени, определени чрез лекото повишаване на паренхимната ехогенност и заличаването на КМС (24-28). Тези пациенти са безсимптомни, всички са с хипертония и/или диабет, и/или обезитет. Но всички те считат, че нямат бъбречно заболяване. Паралелен анализ на ехографските промени и лабораторния скрининг показва при над 2/3 от групата категорични данни за бъбречно

заболяване. Нашите данни доказаха, че артериалната хипертония, самостоятелно или в комбинация с други рискове, е значим фактор за появата на ХБЗ. Броят на диабетиците, включени в скрининга, е малък и най-вероятно това е причината за липса на статистически значими корелации между диабета като рисков фактор и данните за ХБЗ. Друга причина е твърде кратката давност на диабета. Предизвикателствата пред нефролога

по отношение на ХБЗ са много. Най-важното е да се осъществява ранен, разгърнат скрининг за ХБЗ във всички рискови групи, като ключът е достъпът на тези болни до нефролог. Скринингът за ХБЗ трябва да се заложи рутинно при хора над 40 г. при наличието дори и само на един рисков фактор, защото ранната и точна диагноза и последващото наблюдение със специфична ренопротекция могат да забавят прогресията на ХБЗ.

Библиография

1. 2016 USRDS Annual Data Report. <https://www.usrds.org/adr.aspx> (Accessed on December 01, 2016).
2. ASN emphasized need for early detection of kidney disease, a silent killer [press release]. Washington, DC: American Society of Nephrology; October. 2013.
3. National Kidney Foundation. Renal Physicians Association Urge Screening for those at Risk for Kidney Disease. 2013 <https://www.kidney.org/news/newsroom/nr/NKF-RPA-Urge-Screening-for-atRisk-KD>. Accessed 5/1/2015.
4. Inker LA, Astor BC, Fox CH, et al. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. *Am. J Kidney Dis.* 2014;63(5):713-735.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 1-150.
6. US Renal Data System. USRDS 2012 annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD; 2012.
7. World Health Organization. Mortality and global health estimates: Causes of death; Projections for 2015-2030; Projection of death rates.
8. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139:137.
9. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67:2089.
10. Levey, AS, Becker, C, Inker, LA. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. *JAMA.* 2015; 313: 837-846.
11. Martin, H. Laboratory measurement of urine albumin and urine total protein in screening for proteinuria in chronic kidney disease. *Clin Biochem Rev.* 2011; 32: 97-102.
12. Bauer C, Melamed ML, Hostetter TH. Staging of chronic kidney disease: time for a course correction. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:844.
13. Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual model of CKD: applications and implications. *Am J Kidney Dis* 2009; 53:S4.
14. Rettig RA, Norris K, Nissenson AR. Chronic kidney disease in the United States: a public policy imperative. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1902.
15. Glasscock RJ. Is the presence of microalbuminuria a relevant marker of kidney disease? *Curr Hypertens Rep* 2010; 12:364.
16. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet* 2012; 379:165.
17. James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet* 2010; 375:1296.
18. Winearls CG, Glasscock RJ. Dissecting and refining the staging of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009; 75:1009.
19. Eckardt KU, Berns JS, Rocco MV, Kasiske BL. Definition and classification of CKD: the debate should be about patient prognosis – a position statement from KDOQI and KDIGO. *Am J Kidney Dis* 2009; 53:915.
20. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011; 80:17.
21. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int* 2011; 79:1331.

22. Van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011; 79:1341.
23. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011; 80:93.
24. Matsushita K, van der Velde M, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:2073.
25. O'Neill WC. Sonographic evaluation of renal failure. *Am J Kidney Dis*, 2000, 35: 1021-1038.
26. Manley JA, O'Neill WC. How echogenic is echogenic? Quantitative acoustics of the renal cortex. *Am J Kidney Dis*, 2001, 37: 706-711.
27. Dong Y, W-p Wang, J Cao, P Fan, X Lin. Early assessment of chronic kidney dysfunction using contrast-enhanced ultrasound: a pilot study. *Br J Radiol*. October 2014; 87(1042): 20140350.
28. Lucisano G., Comi N., Pelagi E. et al. Can Renal Sonography Be a Reliable Diagnostic Tool in the Assessment of Chronic Kidney Disease? Renal sonography is an essential diagnostic tool in nephrology. *Ultrasound Med* 2015; 34:299-306.

Адрес за кореспонденция:*Доц. Мила Любомирова**e-mail: mljubomirova@yahoo.com***Address for correspondence:***Assoc. Prof. Mila Ljubomirova**e-mail: mljubomirova@yahoo.com*

ВИТАМИН D СТАТУС ПРИ ДЕЦА С ХРОНИЧНИ БЕЛОДРОБНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Цв. Великова¹, С. Лазова², П. Переновска², Д. Митева², П. Великов³, Г. Петрова², Д. Свиначков⁴

¹Клинична имунология, УБ „Лозенец“ – София

²Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет – София

³Медицински университет – София

⁴Клинична лаборатория и клинична фармакология, УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет – София

Резюме. Натрупаните данни за ролята на витамин D в имунните процеси повдигнаха въпроса за значение му при редица имуномедирирани заболявания, като някои хронични белодробни болести, включително при деца. Целта на нашето изследване беше да проучим витамин D статуса при деца с бронхиална астма (БА) и муковисцидоза (МВ). Бяха включени 42 деца (20 с БА, 12 – с МВ и 10 здрави) на възраст между 4 и 17 г., а витамин D статусът беше определен чрез изследване на 25-хидроксивитамин D с LC-MS/MS. Установихме, че средните серумни нива на децата с БА бяха 37.60 ± 13.56 nmol/l, при децата с МВ – 44.22 ± 33.69 nmol/l, а при здравите – 36.05 ± 13.79 nmol/l ($p > 0.05$). Дефицит на витамин D беше наблюдаван при 25% от децата с БА и при 33% от децата с МВ, но не и при здравите деца. С достатъчност на витамин D бяха само две от всички изследвани деца, като и двете бяха с МВ. Наблюдавахме още постепенно намаляване на нивата на витамин D с възрастта при децата с БА за разлика от увеличаването на нивата на витамина с възрастта при децата с МВ. Децата с тежка БА показаха и по-ниски нива на витамин D в сравнение с тези с лека към умерена (36.97 ± 15.49 срещу 38.50 ± 11.36 nmol/l, $p = 0.827$). В заключение, смятаме, че витамин D статусът трябва да бъде поддържан като „достатъчен“, което ще бъде от полза за профилактиката на остри респираторни заболявания и за оптимизиране проследяването на децата с БА и МВ.

Ключови думи: витамин D, детска бронхиална астма, муковисцидоза

VITAMIN D STATUS IN CHILDREN WITH CHRONIC LUNG DISEASE

Ts. Velikova¹, S. Lazova², P. Perenovska², D. Miteva², P. Velikov³, G. Petrova², D. Svinarov⁴

¹Clinical Immunology, University Hospital "Lozenetz" – Sofia

²Clinic of Pediatrics, University Hospital „Alexandrovskia“, Medical University – Sofia;

³Medical University – Sofia

⁴Clinical Laboratory & Clinical Pharmacology, University Hospital „Alexandrovskia“, Medical University – Sofia

Abstract. Accumulated data on the role of vitamin D in immune processes raised the issue of its importance in a number of immune-mediated diseases, such as some chronic lung diseases, including in childhood. The aim of our study was to investigate vitamin D status in children with bronchial asthma (BA) and CF (cystic fibrosis). The study included 42 children (20 with BA, 12 with CF and 10 healthy children) between 4 and 17 years of age, and vitamin D status was determined by measurement of 25-hydroxyvitamin D via validated LC-MS/MS method. We found that the mean serum levels of 25-hydroxyvitamin D were 37.60 ± 13.56 nmol/l in children with BA, 44.22 ± 33.69 nmol/l in children with CF and 36.05 ± 13.79 nmol/l in healthy children ($p > 0.05$). Vitamin D deficiency was observed in 25% of children with BA and 33% in children with CF, but not in healthy children. Only two of all children tested, had sufficient vitamin D status, both with CF. We have seen a gradual decrease in 25-hydroxyvitamin D levels in children with BA, in contrast to the increased levels in children with CF with age. Children with severe BA also showed lower levels of 25-hydroxyvitamin D than those with mild to moderate disease (36.97 ± 15.49 vs. 38.50 ± 11.36 nmol/l, $p = 0.827$). In conclusion, we believe that vitamin D status should be maintained as „sufficient“, which will be beneficial for the prevention of acute respiratory diseases and for optimizing the follow up of children with BA and CF.

Key words: vitamin D, childhood bronchial asthma, cystic fibrosis

ВЪВЕДЕНИЕ

Дефицитът на витамин D е проблем на общественото здраве в световен мащаб. Вредните ефекти от дефицита на витамин D в педиатричната практика отдавна се простират извън заболяванията на скелета (1). Смята се, че дефицитът на витамин D е с висока честота при атопични деца, при които свързаните с недостига на витамин D имунни нарушения могат да влошат значително реактивността на дихателните пътища (2). Предполага се, че дефицитът на витамин D може да обясни част от „епидемията“ от астма при децата (1). Последните данни показват, че физиологичният хормон 1,25-дихидроксихолекалциферол, или активната форма на витамин D, е паракринен фактор, който регулира развитието на белия дроб на плода и пролиферацията и диференциацията на гладкомускулните клетки на дихателните пътища, въпреки че механизмите все още са неясни (3). Нещо повече, витамин D чрез модулация на имунните и възпалителните клетки посредством витамин D-рецепторите, разположени върху тях, участва в патофизиологията на няколко респираторни разстройства като белодробна астма (БА), муковисцидоза (МВ), белодробен рак, респираторни инфекции, интерстициални белодробни заболявания и бронхиектазии (4). Самият респираторен епител конститутивно експресира 1α -хидроксилаза, която локално трансформира неактивния 25(OH) витамин D в активната форма 1,25(OH)₂ витамин D (4). Именно тази активна форма на витамин D упражнява неговата автокринна/паракринна функция за регулиране на витамин D-зависими гени със значение за локалния имунитет на белите дробове (5-7). Витамин D индуцира производството на антимикробен полипептид, кателидин, който има както бактериални, така и антивирусни ефекти (1). Всички тези данни насочват към ролята на витамин D в патогенезата на някои белодробни заболявания (4). При децата с БА няколко големи кроссекционни проучвания съобщават за асоциации между ниски кръвни концентрации на витамин D и тежест на заболяването (5, 8, 9).

Директни доказателства за ролята на витамин D при развитието на астмата и алергията бяха получени от изследванията върху човешкия геном. Установиха се значителни асоциации между полиморфизми в гена за рецептора на витамин D и честотата на астмата в Северна Америка (1). Смята се, че генетичният терен може да е в основата на това при кои деца ще се развие БА вследствие на вирусни инфекции, а нивото на витамин D да е фактор, който опосредства този риск (1). Към момента официалните насоки за нормални нива на витамин D при здравото население са до голяма степен съобразени с идеята за избягване на скелетни дефекти, свързани с дефицит на витамин D (10). Все още липсват данни дали суплементирането на витамин D в детска възраст може да подобри БА при тези деца. Предвид текущите проучвания и новопоявяващите се доказателства по тази тема, важно е да се синтезират доказателствата за лечението с витамин D при БА.

Муковисцидозата (МВ) е най-честата наследствена генетична болест в западния свят, засягаща и дихателната система. Хиповитаминозата на витамин D е почти универсална при пациенти с МВ, вероятно поради комбинация от лоша абсорбция, нарушен метаболизъм и липса на излагане на слънце (11). Неадекватните нива на витамин D се свързват с високата честота на костно заболяване или остеопороза при пациентите с МВ, което води до повишена честота на фрактури, кифоза и влошаване на белодробното състояние (11). В допълнение към малабсорбцията на витамин D, пациентите с МВ проявяват и увредено чернодробно хидроксилиране, което повлиява метаболизма на произведения в кожата витамин D и на този, абсорбиран през стомашно-чревния тракт (11).

Предвид изложените факти, както и поради липсата на подобни изследвания в българската популация от деца с респираторни заболявания, ние си поставихме за **цел** да изследваме серумните нива на витамин D при педиатрични пациенти с БА и МВ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Пациенти

В проучването бяха включени четиридесет и две деца, разделени в следните групи: двадесет с БА, дванадесет с МВ и десет здрави, на

възраст между 4 и 17 години. Демографските характеристики на включените в изследването деца са представени на таблица 1. Нямаше значима разлика в разпределението на децата по пол ($p = 0.447$) или възраст ($p = 0.270$) във всички изследвани групи.

Таблица 1. Демографски характеристики на изследваните деца

Диагноза	Брой (%)	Момичета, брой (%)	Момчета, брой (%)	Възраст, години
Деца с бронхиална астма	20 (47.6%)	7 (36.8%)	12 (63.2%)	11 ± 3
Деца с муковисцидоза	12 (28.6%)	6 (50%)	6 (50%)	9 ± 3
Здрави деца	10 (23.8%)	5 (50%)	5 (50%)	9 ± 2

При подбора и включването на децата в различните изследвани групи бяха приложени клинични, лабораторни и инструментални методи. Използвахме предварително уточнени критерии за включване и изключване на децата в проучването: след подписано информирано съгласие от родителите/законните настойници и със съгласието на детето да участва в проучването; без доказано друго хронично/системно или психиатрично заболяване. Всички участници в проучването бяха информирани за целта му, а дизайнът на изследването беше одобрен от Етичния комитет на Медицинския университет, София. Диагнозата на децата с БА беше поставена съгласно критериите на GINA, на база клинични симптоми, анамнестични данни за собствена или фамилна атопия, както и положителен бронходилататорен тест. Нито едно от децата не е било с новодиагностицирана астма, всички включени деца са имали потвърдена диагноза за повече от 24 месеца и са проследявани в Клиниката по педиатрия. От пациентите с БА десет бяха с тежка болест (характеризираща се с продължителни симптоми въпреки лечението с високи дози инхалаторни кортикостероиди и чести венозни курсове) и десет – с лека към умерена БА. Диагнозата МВ беше поставена въз основа на клинична картина, два положителни потни теста и потвърдени две мутации в CFTR гена.

Биологичен материал

От всеки включен в изследването пациент беше взета периферна венозна кръв (1-3 ml) в серумни сепараторни епруветки, която беше центрофугирана, а серумът – отделен и замразен на $t -80^{\circ}$ преди изследването за витамин D.

Определяне на витамин D

Витамин D статусът беше определен по концентрацията на 25(OH) витамин D, изследван чрез течна хроматография с тройноквадруполна тандем масспектрометрична детекция (LC-MS/MS). Методът е валидиран съгласно актуалните индустриални и клинични ръководства и сертифициран за клинично приложение чрез участие в система за оценка на съответствието на Обединеното кралство (DEQAS, UK). Интерпретацията на резултатите беше следната: под 25 nmol/l – дефицит; 25-49 nmol/l – изразена недостатъчност; 50-79 nmol/l – лека недостатъчност, 80-250 nmol/l – достатъчност на витамин D в серума.

Статистически анализ

Суровите данни бяха анализирани статистически със софтуерния пакет за статистически анализ (SPSS®, IBM 2009, версия 19). Приехме резултатите за значими, ако $p < 0.05$.

РЕЗУЛТАТИ

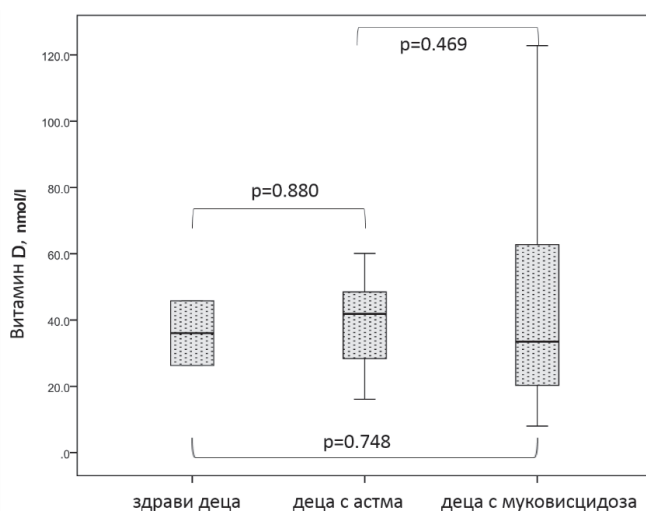
Средните серумни нива на витамин D при децата с БА бяха 37.60 ± 13.56 nmol/l, при децата с МВ – 44.22 ± 33.69 nmol/l, а при здрави – 36.05 ± 13.79 nmol/l, но разликите не бяха значими (фиг. 1).

На таблица 2 са представени серумните нива на 25(ОН) витамин D според интерпретацията в различните групи изследвани лица. Установихме, че от децата с БА 25% бяха с дефицит, 50% – с изразена недостатъчност, и 25% – с лека недостатъчност. Нито едно от децата с БА не показва достатъчност на витамин D статуса. При децата с МВ четири бяха с дефицит, пет – с изразена недостатъчност, едно – с лека недостатъчност, и две – с достатъчност на витамин D статус. Здравите деца бяха раз-

пределени по равно в две групи на база получените серумни нива на 25(ОН) витамин D – с изразена и с лека недостатъчност.

При децата с БА не установихме разлики в нивата на 25(ОН) витамин D според пола – 38.06 ± 15.46 nmol/l при момчета спрямо 36.77 ± 10.48 nmol/l, при момичета ($p = 0.859$). За разлика от тях при децата с МВ наблюдавахме значимо по-високи нива на витамин D при момчетата в сравнение с момичетата (65.57 ± 35.71 срещу 22.87 ± 11.28 nmol/l, съответно, $p = 0.019$).

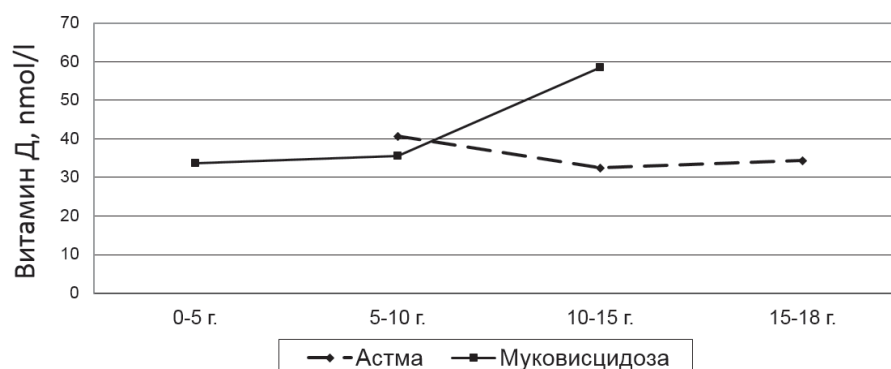
Според възрастта на децата с БА и МВ установихме следната зависимост: постепенно намаляване на нивата на витамин D с възрастта при децата с БА, за разлика от увеличаването им с възрастта при децата с МВ (фиг. 2).



Фиг. 1. Серумни нива на 25(ОН) витамин D при различните групи деца

Таблица 2. Разпределение на серумните нива на 25 (ОН) витамин D според интерпретацията при различните групи деца

	Деца с бронхиална астма		Деца с муковисцидоза		Здрави деца	
25 (ОН) витамин D	Брой (%)	Средна стойност $\pm$ SD	Брой (%)	Средна стойност $\pm$ SD	Брой (%)	Средна стойност $\pm$ SD
< 25 nmol/l	5 (25%)	19.55 ± 3.54	4 (33.3%)	16.28 ± 5.87	0	–
25-49 nmol/l	10 (50%)	38.26 ± 7.49	5 (41.7%)	36.60 ± 7.62	5 (50%)	25.09 ± 11.79
50-79 nmol/l	5 (25%)	54.18 ± 4.19	1 (8.3%)	76.70	5 (50%)	50.45 ± 10.90
80-250 nmol/l	0	–	2 (16.7)	102.90 ± 28.14	0	–



Фиг. 2. Серумни нива на 25(OH) витамин D при деца с БА и МВ в зависимост от възрастта

Когато сравнихме нивата на 25(OH) витамин D при децата с БА според тежестта на болестта, наблюдавахме по-високи стойности при пациентите с лека в сравнение с тези с тежка БА (38.50 ± 11.36 срещу 36.97 ± 15.49 nmol/l, $p = 0.827$), макар тези разлики да не бяха сигнификантни при нашата малка извадка от пациенти.

ОБСЪЖДАНЕ

Нашето проучване за витамин D статуса включваше четиридесет и две деца, от които с респираторни заболявания – тридесет и две (двадесет с БА и дванадесет с МВ). При децата с БА средните серумни нива на 25 (OH) витамин D бяха незначимо по-високи в сравнение със здравите и по-ниски в сравнение с децата с МВ. Няколко проучвания в света са изследвали значението на витамин D при детската БА (12-14). Някои от тях съобщават за значително по-ниски средни стойности на 25(OH) витамин D при астматични деца в сравнение с неастматични – средно с 9.41 nmol/l (95%CI -16.57, -2.25) (15), докато според други средните серумни нива не се различават статистически между отделните групи деца, както при нашето изследване. Честотата на дефицита и недостатъчността на витамин D също варират между различните проучвания – между 3,4% до 77,4% и 4,1% до 85,8%, съответно, средно 28,5% и 26,7% (15). При нашите изследвани деца с БА 25% бяха с

дефицит, 50% – с изразена недостатъчност, и 25% – с лека недостатъчност. Нито едно от тях не беше с достатъчност.

Проучване, изследващо нивата на 25(OH) витамин D при астматици на възраст 3-8 години, показва дефицит на витамина както при пациентите с БА, така и при неастматичната контролна група (14). Въпреки това общият брой на обострянията, тежестта на астмата и системната нужда от глюкокортикоиди през предходната година са били значително по-високи при тези пациенти с БА, които страдат от недостиг на витамин D (14). Нещо повече, децата с тежка и резистентна на терапия БА са показали значимо по-ниски нива на серумния витамин D, отколкото тези с лека към умерена по тежест БА (16). В нашето проучване също потърсихме такава зависимост. Сравнявайки нивата на витамин D при пациентите с лека в сравнение с тези с тежка БА, установихме по-високи нива в първата група (38.50 ± 11.36 срещу 36.97 ± 15.49 nmol/l). Тези резултати обаче не достигнаха статистическа значимост при нашите пациенти. Още няколко проучвания са посветени на връзката между ниските серумни нива на 25(OH) витамин D, лошият контрол на астмата и намалената белодробна функция при деца. Някои от тях установяват положителна връзка между нивата на 25(OH) витамин D и контрола на астмата: Gupta et al. (16) ($r = 0.6$, $P = 0.001$), Chinellato et al. (17) и Uysalol et al. (18), докато други – не: Menon et al. (19),

Krobtrakulchai (20) и Neagu (21). Положителни ефекти от прилагането на витамин D са наблюдавани при деца с БА – намаляването на симптомите и употребата на стероиди, както и значителна положителна корелация на нивата на 25(ОН) витамин D с белодробни показатели от функционални тестове и значителна обратна корелация с инхалаторни или перорални стероиди и обща доза стероиди (22).

Опит за обяснение на някои от тези ефекти на витамин D върху БА може да се търси в имунологичните ефекти на витамина. Скорошни данни показаха, че витамин D може да упражнява инхибиращ ефект върху Th17 отговора (23, 24). През последните години широко се дискутира ролята на Th17 лимфоцитите в редица възпалителни и аутоимунни заболявания, вкл. детска астма. Наши проучвания показаха по-висок процент на циркулиращи в периферията Th17 лимфоцити при деца с БА, особено при тези с тежка и трудно поддаваща се на контрол астма (25). При деца с атопична БА, подложени на десенсибилизираща имуно-терапия и получаващи добавки с витамин D, е наблюдавано подобрене на клиничните симптоми, както и по-висок процент на Foxp3+ регулаторни клетки, смятани за основните клетки, имащи способността да потискат Th17 клетките. Броят на регулаторните клетки, както и концентрацията на един от главните им инхибиторни цитокини – TGF- β , са корелирали с нивата на витамин D в продължение на 12 месеца след имуноterapia (26, 27).

Широкият диапазон на серумни нива на витамин D при децата с БА в различните проучвания може да се обясни с разлики в хранителния статус, излагането на слънце, качеството на хранителните продукти, използването на добавки, географското местоположение на страната и много други фактори в различните страни. Дефицитът на витамин D и БА могат да бъдат свър-

зани чрез негативна причинно-следствена връзка и поради това, че той се синтезира при излагане на слънце, а вероятно астматичните деца прекарват по-малко време на открито поради заболяването си (15). Тъй като все още няма убедителни доказателства за ползите от добавяне на витамин D при терапия на БА, но има данни за вероятен положителен ефект от това, е необходимо да бъдат проведени по-нататъшни широкомащабни проучвания за по-дълги периоди (2). Поради очакваните ползи от употребата на витамин D някои автори препоръчват прием на 600-1000 IU дневно за всички деца на възраст между 1 и 19 години, както подчертават и необходимостта от скрининг във всички високорискови педиатрични популации, където недостигът на витамин D се увеличава по честота, особено при афроамерикански, испаноамерикански и затлъстели деца (2). Нашето проучване е ограничено от включването на ограничен малък брой деца, но всички те са с недостатъчност по отношение на витамин D статуса. В обширни проучвания в България е доказано, че дори при по-ниско ниво на достатъчност на витамин D статус от 50 nmol/l, едва 24% от хората го покриват (28-30). Други проучвания в българската популация показват, че близо половината (47,3%) от децата с бронхиална обструкция имат тежък дефицит, а още 40% са с недостиг на витамин D (31). В изследванията, обхващащи само деца под 3-годишна възраст, независимо от активно провежданата профилактика с витамин D в ранна детска възраст, се установяват също подобни негативни резултати, където само 23% от децата са с нормални нива на 25(ОН) витамин D. Същото проучване намира зависимост между статуса на витамин D и възрастта на изява на бронхообструктивните прояви, но не и с персистиране на симптоматиката (32). В друго българско проучване е доказано, че дефицитът на витамин D увеличава

риска от възникване на остри пневмонии както при възрастни, така и при деца и създава предпоставки за по-тежкото им протичане, по-висока честота на усложненията и по-голяма продължителност на болничния престой (33).

По отношение на децата с БА повечето автори препоръчват суплементиране с витамин D, тъй като те вероятно ще получат както скелетни, така и екстракелетни ползи, които могат да бъдат дълготрайни (2).

В патологичната ни контролна група на децата с МВ в нашето проучване средните нива на 25 (ОН) витамин D бяха най-високи в сравнение с децата с БА и здравите деца, макар и несигнификантно. Една трета от тях бяха с дефицит, около половината – с недостатъчност и две от децата с МВ бяха с достатъчност по отношение на серумните нива на витамин D.

Последните проучвания на големи центрове по МВ показват, че над 90% от пациентите имат нива на витамин D около 75 nmol/L (11). Данните от последните десетилетия документират тенденция към по-високи нива на витамина (особено сред по-големите проучвания), което вероятно отразява повишено внимание към поддържането на нормални

серумни нива на витамин D, осъществявано в повечето големи центрове за диагностика и лечение на МВ. От друга страна, продължителното поддържане на ниски серумни нива подчертава неадекватната добавка на витамина въпреки повишената информираност (11).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нашите данни показват, че витамин D статусът не се различава значимо между изследваните групи деца с БА, МВ и здрави. Въпреки това с оглед на данните в литературата и нашите резултати до момента, смятаме, че нивата на серумния 25(ОН) витамин D трябва да бъдат поддържани като „достатъчни“, което ще бъде от полза за профилактиката на остри респираторни заболявания и за оптимизиране на контрола на астмата, както и за проследяването на децата с МВ.

Благодарности

Тази разработка беше подкрепена финансово от Медицински университет – София (Грант № 54, 2015 г.).

Библиография

1. Litonjua AA. Childhood asthma may be a consequence of vitamin D deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2009, 9(3), 202-207.
2. Bantz SK, Zhu Z, Zheng T. The Role of Vitamin D in Pediatric Asthma. *Ann Pediatr Child Health*, 2015, 3(1), 1-13.
3. Nguyen M, Trubert CL, Rizk-Rabin M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and fetal lung maturation: immunogold detection of VDR expression in pneumocytes type II cells and effect on fructose 1,6 bisphosphatase. *J Steroid Biochem Molecul Biol*, 2004, 89-90(1-5), 93-7.
4. Moustaki M, Loukou I, Priftis KN, Douros K. Role of vitamin D in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *World J Clin Pediatr*, 2017, 6(3), 132-142.
5. Riverin BD, Maguire JL, Li. Vitamin D Supplementation for Childhood Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 2015, 10(8), e0136841.
6. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-A review of recent evidence. *Autoimmun Rev*, 2013, 12(10), 976-89.
7. Szczawinska-Poplonyk A, Breborowicz A. Vitamin D impact on immune functions: Implications for preventive strategy of allergic disease? *Postepy Dermatologii i Alergologii*, 2012, 29, 176-181.
8. Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin d and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest*, 2005, 128, 3792-3798.
9. Brehm JM, Schuermann B, Fuhlbrigge AL, et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126, 52-58.

10. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): Institute of Medicine, 2013.
11. Hall WB, Sparks AA, Aris MR. International Journal of Endocrinology. Vitamin D Deficiency in Cystic Fibrosis, 1010, 1-9.
12. Demirel S, Guner SN, Celiksoy MH, et al. Is vitamin D insufficiency to blame for recurrent wheezing? International Forum of Allergy & Rhinology, 2014, 4(12), 980-985.
13. Wu AC, Tantisira K, Li L, et al. Effect of vitamin D and inhaled corticosteroid treatment on lung function in children. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 186(6), 508-13.
14. Dogru M, Kirmizibekmez H, Yesiltepe Mutlu RG, et al. Clinical Effects of Vitamin D in Children with Asthma. Int Arch Allergy Immunol, 2014, 164, 319-325.
15. Jat KR, Khairwa A. Vitamin D and asthma in children: A systematic review and metaanalysis of observational studies. Lung India, 2017, 34(4), 355-363.
16. Gupta A, Sjoukes A, Richards D, et al. Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184, 1342-1349.
17. Chinellato I, Piazza M, Sandri M, et al. Vitamin D serum levels and markers of asthma control in Italian children. J Pediatr, 2011, 158, 437-41.
18. Uysalol M, Mutlu LC, Saracoglu GV, et al. Childhood asthma and Vitamin D deficiency in Turkey: Is there cause and effect relationship between them? Ital J Pediatr, 2013, 39:78.
19. Menon J, Maranda L, Nwosu BU. Serum 25-hydroxyvitamin D levels do not correlate with asthma severity in a case-controlled study of children and adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab, 2012, 25, 673-9.
20. Krotrakulchai W. The effect of Vitamin D status on pediatric asthma in a university hospital, Thailand. J Allergy Clin Immunol, 2012, 129(2 Suppl), 1.
21. Neagu F. Hypovitaminosis D is very frequent but not associated with asthma control in a low-income pediatric population seen in an allergy and immunology clinic. J Allergy Clin Immunol, 2012, 129(2Suppl), 1.
22. Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, et al. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. J Allergy Clin Immunol, 2010, 125, 995-1000.
23. Hamzaoui A, Berraies A, Hamdi B, et al. Vitamin D reduces the differentiation and expansion of Th17 cells in young asthmatic children. Immunobiology, 2014, 219(11), 873-9.
24. Nanzer AM, Chambers ES, Ryanna K, et al. Enhanced production of IL-17A in patients with severe asthma is inhibited by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 in a glucocorticoid-independent fashion. J Allergy Clin Immunol, 2013, 132, 297-304.
25. Velikova T, Lazova S, Perenovska P, et al. Th17 Cells in Bulgarian Children with Chronic Obstructive Lung Diseases. Allergologia y immunopatologia, 2018, in press.
26. Majak P, Jerzyńska J, Smejaet K, et al. Correlation of vitamin D with Foxp3 induction and steroid-sparing effect of immunotherapy in asthmatic children. Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, Immunol, 2012, 109, 329-335.
27. Majak P, Rychlik B, Stelmach I. The effect of oral steroids with and without vitamin D3 on early efficacy of immunotherapy in asthmatic children. Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology, 2009, 39, 1830-1841.
28. Борисова А-М, Шинков А, Влахов Й, Даковска Л, Тодоров Т, Свиначков Д, Касабова Л. Честота на дефицит, недостатъчност и достатъчност на Витамин Д в българската популация. Ендокринология, 2012, 3(3), 122-134.
29. Борисова А-М, Шинков А, Влахов Й, Даковска Л, Тодоров Т, Свиначков Д, Касабова Л. Определяне на оптималното ниво на 25(ОН)D в България. Ендокринология, 2012, 3(3), 135-142.
30. Пенева Л, Стоева И. Дефицит на витамин Д в детската възраст. Педиатрия, 2007, 37(suppl. 29).
31. Georgieva E, Anadolyska A, Zhilkova K, Baleva M, Petkova B, Ardalieva M, Marinova M, Iliev D. Vitamin D levels and bronchial obstruction in childhood European Respiratory Journal, 2014, 44, P4227.
32. Милева С, Янкова М, Галева И, Михайлова С. Серумни нива на 25 хидроксивитамин Д при деца с рецидивиращи бронхообструктивни прояви, XVII национална конференция за ОПЛ и педиатри с международно участие, Слънчев бряг, 2016, 32.
33. Римпова Н, Илиев Д, Цакова А. Проучване ролята на хиповитаминоза Д за възникването и тежестта на протичането на остри пневмонии в детска възраст XVII национална конференция за ОПЛ и педиатри с международно участие, Слънчев бряг, 2016, 38.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Цветелина В. Великова, дм
 Клинична имунология
 УБ „Лозенец“
 ул. Козяк 1
 1407 София
 тел. +359883306049
 e-mail: tsvelikova@medfac.mu-sofia.bg

Address for correspondence:

Tsvetelina V. Velikova, MD
 Clinical Immunology
 University Hospital „Lozenets“
 1 Kozyak str
 Bg – 1407 Sofia;
 mobile +359883306049
 e-mail: tsvelikova@medfac.mu-sofia.bg

СЪВРЕМЕННИ ПОДХОДИ ПРИ ИДЕНТИФИЦИРАНЕТО И ЛЕЧЕНИЕТО НА ТЪНКОЧРЕВНИ УВРЕЖДАНЯ ОТ НЕПРОНИКВАЩА АБДОМИНАЛНА ТРАВМА

К. Костов, Ю. Ванев, О. Чолаков, А. Димова

Трета хирургична клиника, УМБАЛСМ "Н. И. Пирогов" – София

Резюме. Цел: Да се анализират манифестираните клинични белези, диагностични методи, интраоперативната находка, терапевтичните подходи и резултатите при селектираните пациенти с тънкочревни и мезентериални увреждания от непроникваща абдоминална травма в Секцията по обща, висцерална и спешна хирургия в УМБАЛСМ "Пирогов". **Материал и методи:** Събрани и разгледани са данни от проучване на пациентска група в Секцията по обща, висцерална и спешна хирургия на УМБАЛСМ "Н. И. Пирогов" за периода от 01.01.2009 до 31.12.2011 г. От тях при 29 болни с тънкочревни лезии и мезентериални наранявания е приложен оперативен подход. Изследвани са показатели, характеризирани основни клинично-патологични особености (епидемиология, демография, степен на патологично увреждане), оперативен подход и резултати от него (следооперативни усложнения, леталитет, продължителност на постоперативния период), влияние на придружаващите фактори. **Резултати:** В проучването са включени 29 пациенти. В изследвания контингент мъжете са 24 (82,76%), жените – 5 (17,24%). Възрастта им варира от 18 до 76 год. Сроковете на хоспитализация в зависимост от възстановяването и усложненията са от 6 до 21 дни (средно около 11 дни). В задоволително състояние са постъпили 12 от болните (41,38%), в средно тежко състояние – 9 (31,03%), в тежко – 5 (17,24%). В крайно тежко са 10,35% – 3-ма пациенти. С дифузен перитонит – 8 (27,59%). Летален изход е настъпил при 2-ма болни (6,9%). **Заключение:** Основният акцент при абдоминалните травми е ранното диагностициране на лезиите и скъсяване на интервала от хоспитализацията до операцията, като по този начин е с основна роля при редуцирането на заболяемостта и леталитета, свързани с тънкочревните увреждания при непроникваща абдоминална травма.

Ключови думи: непроникваща абдоминална травма, тънкочревно увреждане, лечение

CONTEMPORARY APPROACHES TO THE IDENTIFICATION AND TREATMENT OF INTESTINAL INJURIES FROM BLUNT ABDOMINAL TRAUMA

K. Kostov, Y. Vanev, O. Cholakov, A. Dimova

3rd Surgical Clinic, UMHATEM "N. I. Pirogov" – Sofia

Abstract. Objective: To analyze the manifested clinical signs, diagnostic methods, intraoperative findings, therapeutic approaches and results in selected patients with intestinal injuries from blunt abdominal trauma in the Department of General, Visceral and Emergency Surgery in UMHATEM "Pirogov". **Material and Methods.** Data from a study of a patient group in the Department of General, Visceral and Emergency surgery UMHATEM "N. Pirogov" for the period from 1 January 2009 to 31 December 2011 are analyzed. Surgical approach was used in 29 patients with intestinal injuries. Indicators characterizing basic clinical and pathological features (epidemiology, demography, degree of pathological damage), surgical approach and its outcomes (postoperative complications, mortality, and postoperative duration), influence of concomitant factors were studied. **Results.** The study included 29 patients. In the studied contingent, men were 24 (82.76%), women – 5 (17.24%). Their ages ranged from 18 to 76 years. The periods of hospitalization, depending on the recovery and complications, were 6 to 21 days (average about 11 days). 12 patients (41.38%) were admitted in satisfactory general condition, 9 (31.03%) – in moderately impaired condition, 5 (17.24%) – in heavily

impaired condition, 3 (10.35%) – in extremely severe condition. 8 patients (27.59%) had diffuse peritonitis. A fatal outcome occurred in 2 patients (6.9%). **Conclusions.** The main focus in abdominal trauma is the early diagnosis of lesions and shortening the interval from hospitalization to surgery, thus having a major role in the reduction of morbidity and lethality associated with intestinal injuries in blunt abdominal trauma.

Key words: intestinal injuries, blunt abdominal trauma, treatment

УВОД

Непроникващите абдоминални травми представляват предизвикателство за хирурга с оглед вземането на незабавно решение за спешна лапаротомия или отлагането ѝ след активно наблюдение или предприемане на консервативен подход. Забавянето на реанимационното лечение или оперативната интервенция в немалко случаи има фатален изход. Клиничните признаци и лабораторните показатели при диагностициране на състоянието понякога са подвеждащи, като разликите им при прогресирането на клиничната картина винаги трябва да се имат предвид, особено когато се позитивират на втори етап (поява на пневмоперитонеум при рентгенография, СПТ при УЗД и т.н.). В много случаи, когато не кореспондират със състоянието на болния, се повдигат въпроси за тяхната надеждност. При абдоминални травми по-често срещани са нараняванията на тънкото черво, а най-рядко срещани са травматичните увреждания на стомаха. Необходимо е да се приложи индивидуален подход към всеки отделен случай, за да се редуцират високите нива на заболяемост и леталитет, свързани с абдоминалната травма и нейните последствия.

Непроникващата абдоминална травма има водеща роля при високите нива на морбидност и смъртност сред всички възрастови групи. Идентифицирането на сериозните интраабдоминални увреждания в доста от случаите е диагностично предизвикателство. Травматичните причини за тънкочревно увреждане могат да бъдат от различен произход, но най-честите наранявания са причинени от ПТП (1). През 1985 г. са докладвани

11% честота на масивни тънкочревни лезии при проучване на пациенти, претърпели непроникваща абдоминална травма (2). Повечето от литературните източници цитират 5-15% честота, което нарежда травматичните тънкочревни увреждания на трето място при непроникващата коремна травма (2).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За три години (2009-2011) в Секцията по обща, висцерална и спешна хирургия са приети 112 пациенти с непроникваща абдоминална травма, от които 29 са претърпели лапаротомия поради тънкочревни наранявания или лезии на мезентериума. Систематизирано е и обобщено ретроспективно проучване, като анализът на пациентите е формиран на базата на следните параметри: възраст, пол, етиологични причини за увреждането, общото състояние, локализация на травмата, асоциирани увреди, лечение, морбидитет и леталитет. Уврежданията са класифицирани като обширни и минимални спрямо разпространението си. Обширните травматични лезии включват: перфорация или трансекция на тънко черво; мезентериална лезия, причиняваща исхемия на увредения сегмент, изискваща резекция, и серо-мускулни наранявания на чревната стена, за които също е необходима резекция.

РЕЗУЛТАТИ

За тригодишен период 112 пациенти с непроникваща абдоминална травма са хоспитализирани и проследени. От тях в 45 случая е извършена лапаротомия след регистрирана клинична картина за абдоминална лезия на базата на физикални прегледи и резулта-

ти от образна диагностика и лаборатория. С тънкочревна или мезентериална лезия са верифицирани 29 болни. Средната възраст е 37,4 год. Мъжете са 24, жените – 5. Най-честата причина за установените сигнификантни тънкочревни и мезентериални травматични увреждания са инцидентите при пътнотранспортни произшествия – в 63,8% от случаите. От 21 тънкочревни перфорации 13 случая са верифицирани чрез визуализиран пневмоперитонеум при рентгенография, СПТ при УЗД е регистрирана при 6 болни, а останалите двама са лапаротомирани след клинични данни за остър корем. Мезентериалните травматични увреждания, установени интраоперативно, също са били подложени на лапаротомия на базата на клинична картина за остър корем или спад в хемодинамичните или хематологичните показатели. Важно е да се отбележи, че в 4 случая пневмоперитонеум е регистриран при контролните рентгенографии в следващите 12-24 часа. Средният интервал от хоспитализацията до оперативната интервенция е приблизително 8 часа.

От травматичните тънкочревни лезии 21 са перфорациите, а серо-мускулните наранявания – 4. Според локализацията са идентифицирани в duodenum – 1; jejunum – 5; ileum – 9; term. ileum – 1; множествени – 13. Проследени са общо 46 травматични лезии при 29-те болни. В 3 случая имаме съчетани лезии в илеоцекалния регион, което е наложило извършването на дясна хемиколектомия; със съчетани увреди на colon transversum и jejunum – 2 – първично възстановени. Общо в 12 случая (41,38%) са регистрирани асоциирани травматични лезии. В съчетание преобладават интраабдоминалните лезии на черен дроб и слезка, а екстраабдоминалните са основно травми на скелета.

Манифестираните усложнения са основно гнойно-септични и в голяма част – раневи инфекции. С интраабдоминални колекции или абсцес са били 43,8% от болните, като терапевтичното поведение се основава на релапаротомия или перкутанен дренаж. В два случая имаме инсуфициенция на анасто-

мозата или сутурата, което е наложило многоетапния подход – екстериоризация. Раневите инфекции основно са решени чрез VAC аспирация. Дефинирана като сигнификантна тънкочревна лезия е пълното прекъсване на тънкочревната стена, а хематом на стената или увреда на серозата – несигнификантна. Значителните мезентериални увреди включват активно мезентериално кървене, прекъсване на мезентериум и мезентериална лезия, водеща до чревна исхемия. Несигнификантни са изолираните мезентериални хематоми.

ОБСЪЖДАНЕ

Чревните и мезентериалните увреждания се верифицират при 5% от непроникващите абдоминални травми и са трети по честота на травматични наранявания абдоминални органи (3-6). Нараняванията на интраабдоминални структури се осъществяват главно по два механизма – чрез компресия или контраудар. Компресията или силите на притискане може да са резултат от директно въздействие или външно притискане спрямо фиксирани обекти. Този трансфер на енергия може да деформира кухи коремни органи и да увеличи вътрелуменното налягане, в резултат на което да се получи руптура. При контраудар се получава разтягане и линейно разкъсване между фиксирани анатомични структури и относително мобилни органи. В резултат на внезапен силен трансфер на енергия върху тънкочревните бримки и мезентериума се получават тромбози и мезентериални разкъсвания, както и лезии на хранещите кръвоносни съдове. Независимо от различните механизми на травмата ранното идентифициране остава предизвикателство. Директна сила може да поразии всеки сегмент на гастроинтестиналния тракт, внезапен контраудар може да предизвика линейни лезии между фиксирани и мобилни анатомични структури, както и внезапно повишаване на интралуменното налягане да доведе до руптури (8). Неглижирането на тънкочревните наранявания винаги носи със себе си тежките последствия от прогресиране на дифузен

перитонит и последващ сепсис. Най-често срещаните локализации на тънкочревни наранявания са проксимален йеюлум, близо до lig. treitz, и терминален илеум, близо до илеоцекалната клапа. В тези региони мобилните и фиксираните части на червата са близо и са податливи на линеарни разкъсвания (9).

Закъснялата диагноза на тънкочревните и мезентериалните травматични увреждания резултира в нарастването на морбидитета и леталитета, най-вече при интензивна хеморагия или перитонит, водещ до сепсис (10-12). Въпреки че абдоминалната болка от перитонеално дразнене при травма може да ни манифестира увреждане на тънкочревен сегмент или мезентериум, този симптом не е специфичен, освен това може да не е изразен при първоначалния преглед. В допълнение, ако пациентът е с асоциирана травма на глава или гръбначен мозък и оценката на клиничните симптоми е компрометирана, резултатите от физикалния преглед не са надеждни. Използването на резултатите от клиничните прегледи като основна индикация за оперативна интервенция води до негативна лапаротомия в 40% от случаите (13). Пациенти със суспектни данни за абдоминална травма могат да се диагностицират с ДПЛ, УЗД за СПТ, КАТ, рентгенография за пневмоперитонеум, лапароскопия. Диагностичният перитонеален лаваж има сензитивност повече от 90% за идентифицирането на пневмоперитонеум, но не е специфичен и сигурен за верифициране на ретроперитонеални травматични лезии (14-17). В допълнение, като всяка инвазивна процедура, крие своите рискове. Чревна перфорация може да бъде пропусната с ДПЛ в над 10% от случаите, когато се направи твърде скоро след претърпяната травма (18). ДПЛ преди КАТ може да компрометира интерпретацията на резултата, тъй като имаме наличие на СПТ и свободен газ интраперитонеално в резултат на лаважа.

УЗД при травми дава 86% чувствителност и 98% специфичност при идентифициране на СПТ, но не може да определи съответния увреден орган. КАТ е по-чувствителен

и специфичен от ДПЛ, УЗД и клиничните прегледи за верифицирането на чревни и мезентериални увреждания и днес е водещ метод на избор при непроникваща абдоминална травма и хемодинамично стабилни пациенти (17-19). Резултатите от различни проучвания показват сензитивност от 69-95% и специфичност от 94-100% за идентифициране на чревни и мезентериални лезии (20-23). Използването на КАТ за диагностициране на непроникващите абдоминални травми сигнификантно редуцира времето за идентификация, както и броя и тежестта на артефактите, и спомага за подобряване на правилното визуализиране на кръвоносните съдове и големите органи (14).

В литературата са описани множество КАТ признаци на вторични мезентериални и чревни наранявания вследствие на непроникваща абдоминална травма. Основната цел при оценката на тези признаци е да се разграничат сигнификантните тънкочревни и мезентериални лезии, изискващи оперативна намеса, от тези, които могат да се третират консервативно. Изследванията от КАТ, които се считат за прецизно диагностични за чревно увреждане, са екстравазацията на контраст или наличието на свободен газ. Находките, които са неспецифични, но насочващи, са: СПТ без увреда на солиден орган, дилатация и задебелена чревна стена. Перитонеална течност, без видима увреда на орган, е важен признак за чревно нараняване, тази констатация е доказана в няколко проучвания (20-22).

При повечето от пациентите в проучването се наблюдават абдоминална болка, мускулен дефанс, балониране на корема. Както и в другите цитирани проучвания, едни от най-често срещаните лезии при абдоминална травма са травматичните увреждания на тънкото черво (28, 29). Чрез анализ се установява, че проксималният йеюлум и терминалният илеум са по-податливи на перфорация. Това е отбелязано и в други доклади, но някои от тях не го подкрепят (30, 31). Травматичните лезии на колона са по-рядко срещани. Това

основно се дължи на анатомичното му разположение и защита от съседни структури. Лапароскопията при хемодинамично стабилни пациенти с непроникваща абдоминална травма сигурно и ефективно идентифицира тънкочревните лезии. Ранното разпознаване на тези наранявания и навременната хирургична интервенция осигуряват добра прогноза (32). По отношение на лечението важни етапи са внимателното експлориране при лапаротомия, дренирането и санирането на оперативните рани. Антибиотичната терапия е строго препоръчителна (1). Първична сутура е адекватен подход при малки тънкочревни лезии, но обширни наранявания като множествени перфорации или гангрена след мезентериална увреда обикновено изискват резекция с анастомоза. Леталитетът в проучването е 6,9% (2-ма пациенти). Анализирани и в други проучвания, морталитетът нараства с броя на асоциираните увреждания (32-34).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тънкочревните и мезентериалните травматични увреждания могат да бъдат сигнификантни, изискващи незабавна оперативна интервенция, или незначителни, позволяващи консервативен подход. Въпреки че ранното идентифициране на чревните лезии от непроникваща абдоминална травма е трудно на базата на клинична оценка, важно е да се установи правилната диагноза поради рисковете от висок инфектен потенциал. Чревните перфорации често са съпътствани от други интраперитонеални наранявания, които са определящи фактори за последващите морбидитет и морталитет. Поради това основният акцент се крие върху ранното диагностициране на лезиите и скъсяване на интервала от хоспитализацията до операцията, като по този начин е с основна роля при редуцирането на заболяемостта и леталитета, свързани с тънкочревните увреждания при непроникваща абдоминална травма.

Библиография

1. Munns J, Richardson M, Hewett P. A review of intestinal injury from blunt abdominal trauma. *ANZ J Surg.* 1995;65(12):857-60.
2. Dauterive AH, Flancbaum L, Cox EF. Blunt intestinal trauma. A modern-day review. *Ann Surg.* 1985;201(2):198-203.
3. Peitzman AB, Arnold SA, Boone DC. *Trauma manual.* Pittsburgh. 1994;93.
4. Buck GC, Dalton ML, Neely WA. Diagnostic laparotomy for abdominal trauma. A university hospital experience. *The American Surgeon.* 1986;52(1):41-3.
5. Dauterive AH, Flancbaum L, Cox EF. Blunt intestinal trauma. A modern-day review. *Annals of Surgery.* 1985;201(2):198.
6. Cox EF. Blunt abdominal trauma. A 5-year analysis of 870 patients requiring celiotomy. *Annals of Surgery.* 1984;199(4):467.
7. Salomone JA, Salomone JP, Keim SM. Abdominal trauma, blunt. *E-Medicine.* Back to cited text. 2009;(9).
8. Hughes TM, Elton C. The pathophysiology and management of bowel and mesenteric injuries due to blunt trauma. *Injury.* 2002;33(4):295-302.
9. Hawkins AE, Mirvis SE. Evaluation of bowel and mesenteric injury: role of multidetector CT. *Abdominal Imaging.* 2003;28(4):505-14.
10. Roman E, Silva VS, Lucas C. Management of blunt duodenal injury. *Surg Gynecol Obstet.* 1971;132:7-14.
11. Snyder WH, Weigelt JA, Watkins WL, Bietz DS. The surgical management of duodenal trauma: precepts based on a review of 247 cases. *Archives of Surgery.* 1980;115(4):422-9.
12. Lucas CE, Ledgerwood AM. Factors influencing outcome after duodenal injury. *J Trauma.* 1975;15: 839-46.
13. Drost TF, Rosemurgy AS, Kearney RE, Roberts P. Diagnostic peritoneal lavage: limited indications due to evolving concepts in trauma care. *Am Surg.* 1991;57:126-8.
14. Talton DS, Craig MH, Hauser CJ, Poole GV. Major gastrointestinal injuries from blunt trauma. *Am Surg.* 1995;61:69-73.
15. Wisner DH, Chun Y, Blaisdell FW. Blunt intestinal injury: keys to diagnosis and treatment. *Arch Surg.* 1990;125:1319-23.
16. Munns J, Richardson M, Hewett P. A review of intestinal injury from blunt abdominal trauma. *Aust N Z J Surg.* 1995;65:857-60.
17. Soderstrom CA, DuPriest Jr RW, Cowley RA. Pitfalls of peritoneal lavage in blunt abdominal trauma. *Surg Gynecol Obst.* 1980;151(4):513-8.
18. Fang JF, Chen JC, Lin BC. Cell count ratio: new criterion of diagnostic peritoneal lavage for detection of hollow organ perforation. *J Trauma.* 1998;45:540-4.

19. Malhotra AK, Fabian TC, Katsis SB, Gavant ML, Croce MA. Blunt bowel and mesenteric injuries: the role of screening computed tomography. J Trauma. 2000;48:991-8.
20. Donohue JH, Federle MP, Griffiths BG, Trunkey DD. Computed tomography in the diagnosis of blunt intestinal and mesenteric injuries. J Trauma. 1987;27:11-7.
21. Hagiwara A, Yukioka T, Satou M. Early diagnosis of small intestinal rupture from blunt abdominal trauma using computed tomography: significance of the streaky density within the mesentery. J Trauma. 1995;38:630-3.
22. Sivit CJ, Eichelberger MR, Taylor GA. CT in children with rupture of the bowel caused by blunt trauma: diagnosis efficacy and comparison with hypoperfusion complex. AJR Am J Roentgenol. 1994;163:1195-8.
23. Mirvis SE, Gens DR, Shanmuganathan K. Rupture of the bowel after blunt abdominal trauma: diagnosis with CT. AJR Am J Roentgenol. 1992;159:1217.
24. Davis JJ, Cohn I, Nance FC. Diagnosis and management of blunt abdominal trauma. Ann Surg. 1976;183(6):672-8.
25. Orloff MJ, Charters AC. Injuries of the small bowel and mesentery and retroperitoneal hematoma. Surg Clin North Am. 1972;52(3):729-34.
26. Divincenti FC, Rives JD, Laborde EJ, Flimeing ID, Cohn I Jr. Blunt abdominal trauma. J Trauma. 1968;8(6):1004-13.
27. Hunt KE, Garrison RN, Fry DE. Perforating injuries of the gastrointestinal tract following blunt abdominal trauma. Am Surg. 1980;46(2):100-4.
28. Kane NM, Francis IR, Burney RE, Wheatley MJ, Ellis JH, Korobkin M. Traumatic Pneumoperitoneum: Implications of Computed Tomography Diagnosis. Investigative Radiology. 1991;26(6):574-8.
29. Grosfeld JL, Rescorla FJ, West KW, Vane DW. Gastrointestinal injuries in childhood: analysis of 53 patients. J Pediatr Surg. 1989;24(6):580-3.
30. Bosworth BM. Perforation of the small intestine from non-penetrating abdominal trauma. Am J Surg. 1948;76(5):472-82.
31. Geoghegan T, Brush BE. The mechanism of intestinal perforation from nonpenetrating abdominal trauma. Arch Surg. 1956;73:455-64.
32. Mathonnet M, Peyrou P, Gainant A, Bouvier S, Cubertaftond P. Role of laparoscopy in blunt perforations of the small bowel. Surg Endosc. 2003;17(4):641-5.
33. Ameh EA, Nmadu PT. Gastrointestinal injuries from blunt abdominal trauma in children. East Afr Med J. 2004;81(4):194-7.
34. Davis JJ, Cohn I, Nance FC. Diagnosis and management of blunt abdominal trauma. Ann Surg. 1976;183(6):672-8.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Константин Костов, дм
Трета хирургична клиника
УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“
бул. „Тотлебен“ № 21
1606 София
e-mail: dr.k.kostov@gmail.com

Address for correspondence:

Konstantin Kostov, MD, PhD
3rd Surgical Clinic
UMHATEM “N. I. Pirogov”
21, Tottleben Blvd.
Bg – 1606 Sofia
e-mail: dr.k.kostov@gmail.com

ЕНДОСКОПСКА ЕХОГРАФИЯ С ЕЛАСТОГРАФИЯ НА ПАНКРЕАСА – СОБСТВЕНИ НАБЛЮДЕНИЯ И ОБЗОР НА МЕТОДИКАТА

Д. И. Дойков

*Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Каспела“
Втора катедра по вътрешни болести, Медицински университет – Пловдив*

Резюме. Ендоскопската ехография с еластография на панкреаса е метод с потенциално приложение в диференциалната диагноза на хроничния панкреатит и неопластичните процеси на панкреаса. В статията се представят данни за плътностните характеристики на панкреаса при 22 здрави лица, като еластографското изобразяване на нормалния панкреас се характеризира с еднородно, хомогенно разпределение на зелен цвят, сочейки средна стойност на плътност 0.56%. Изброяват се и някои скорошни проучвания на други автори, касаещи чувствителността и специфичността в диагностиката на хроничния панкреатит и солидните тумори на панкреаса.

Ключови думи: ендоскопска ехография, еластография на панкреас

ENDOSCOPIC ULTRASONOGRAPHY WITH ELASTOGRAPHY OF THE PANCREAS – PERSONAL FINDINGS AND REVIEW OF THE METHOD

D. I. Doykov

*Gastroenterology Clinic, University Hospital „Kaspela“
Second Department of Internal Diseases, Medical University – Plovdiv*

Abstract. Endoscopic ultrasonography with elastography of the pancreas is newly developed method with potential for use in the differential diagnosis of chronic pancreatitis and neoplastic diseases of the pancreas. The data in this article represents the stiffness of a normal pancreas including 22 healthy persons. Elastographic imaging of the normal pancreas is characterized by a uniform, homogenous green color distribution (representing intermediate stiffness) throughout the organ and mean elasticity value 0.56%. Some other recent studies are reviewed showing sensitivity and specificity in the diagnostics of chronic pancreatitis and solid tumor masses of the gland.

Key words: endoscopic ultrasonography, elastography, pancreas

ВЪВЕДЕНИЕ

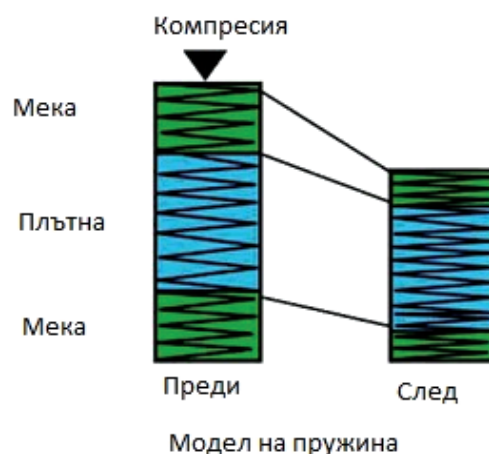
Ехоендоскопията (EUS) е едно от последните постижения на гастроинтестиналната ендоскопия, намиращо приложение в стадирването на злокачествените новообразувания на гастроинтестиналния тракт, оценката на

неясни субмукозни лезии, както и все повече като метод в диагностиката и терапията на хепатобилиарна и панкреасна патология. Напредъкът в EUS технологията и съчетаването ѝ с ехографската еластография значително подобри диагностичния ѝ потенциал,

като сега тя позволява не само визуализирането на тъканите в B-mode, но също така и качествена, и количествена оценка на техни качества като плътност спрямо околната тъкан. Еластографията представлява метод за оценка на плътността на тъканите, който вече се е утвърдил при анализа на повърхностно разположени органи, като гърда и простата (9, 2). Измерването на тъканната плътност е особено полезно за диференциалната диагностика на тумори с плътност, по-висока от тази на нормалните околни тъкани (12). Ендоскопската ултразвукова еластография (EUS-EG) е обещаваща образна техника за диференциация на солидните панкреасни тумори (3, 6). Представянето на новите поколения (SWEI, ARFI) ехоендоскопска еластография позволи извършването не само на качествен, но и на количествен анализ на плътността на тъканите. В настоящата статия се споделят наблюдения и познания в използването на EUS еластография за диагностика на заболяванията на панкреаса.

ПРИНЦИПИ НА EUS ЕЛАСТОГРАФИЯТА

Принципът на EUS еластографията може да бъде представен опростено чрез използване на модел с пружина (фиг. 1). Ако свържем последователно две пружини, съответно с ниска и висока плътност, и те бъдат компресирани, тази с по-високата плътност ще се деформира незначително, докато пружината с ниска плътност ще се компресира видимо. Разликата в деформацията между пружините дава информация за плътността им. Най-често високата плътност на дадена лезия корелира с малигнения й потенциал – злокачествените тумори са по-плътни от доброкачествените (13). Плътността на доброкачествените лезии е относително константна в целия им обем, докато злокачествените новообразувания и еластичните им свойства са сравнително хетерогенни навсякъде в тумора. Въз основа на тази концепция EUS еластографията се прилага в клиничната практика.



Фиг. 1. Принципи на еластографията. Когато модел със свързани помежду си твърди и меки пружини бъде компресиран, твърдите пружини се деформират несъществено, докато меките пружини се деформират значително. Същият вид информация се предоставя и при еластографията, когато звукова вълна преминава през тъкани, чиято плътност варира

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Използваната техника в Клиниката по гастроентерология към УМБАЛ „Каспела“ – Пловдив, е ехоендоскоп Olympus GF-UCT180, свързан с ехограф Aloka Alpha 7, който позволява софтуерното им комбиниране без допълнителни уреди и трансдюсери. По същество еластографията е компресионна – strain elastography. Обемът тъкан, чиято плътност представлява интерес при еластографското изследване, се избира ръчно и трябва да включва таргетната лезия, както и околни тъкани, с които да се осъществи сравнението. Полето следва да бъде обхванато така, че да включва достатъчно здрава тъкан около лезията, тъй като стойностите на плътността се измерват въз основа на средната стойност на деформация в цялото видимо поле. Различните стойности на плътност се изобразяват с различни цветове и техните нюанси. Системата използва цветна карта с нюанси на цветовете (червено-зелено-синьо), върху която плътната тъкан се представя като тъмносиня, областите на тъкан със средна плътност изглеждат синьо-зелени, междинните тъканни зони изглеждат зелени, тъкани с плътност

под средната изглеждат жълти, а с най-ниска плътност са червени. Методът EUS еластография бе приложен върху 22 здрави участници в това изследване.

Последното поколение ехоендоскопи и ехографи позволяват не само качествен анализ на тъканната плътност, но и измерване на количествената стойност на това свойство на тъканта. Обикновено се избират две зони от еластографския образ – една в предполагаемия тумор (зона А) и една от заобикалящата нормална панкреасна тъкан (зона В). Коефициентът В/А (коефициент на деформация) се приема за мярка за еластографската оценка на плътността на тумора (фиг. 2). Тъй като изборът на зона В е субективен и може да доведе до отклонение в зависимост от наличието на съдове в изследваната зона, лош акустичен прозорец, дълбочината, на която тя е разположена, и други фактори, оказващи влияние, плътността на зона А също се подлага на анализ като друга мярка за еластографската оценка.

С цел ограничаване на отклонението при избора на зона А и В всеки коефициент на плътност на двете зони се изчислява поне трикратно (или петкратно) при всеки пациент, след което за надежден резултат се приема средната аритметична стойност от всички измервания.

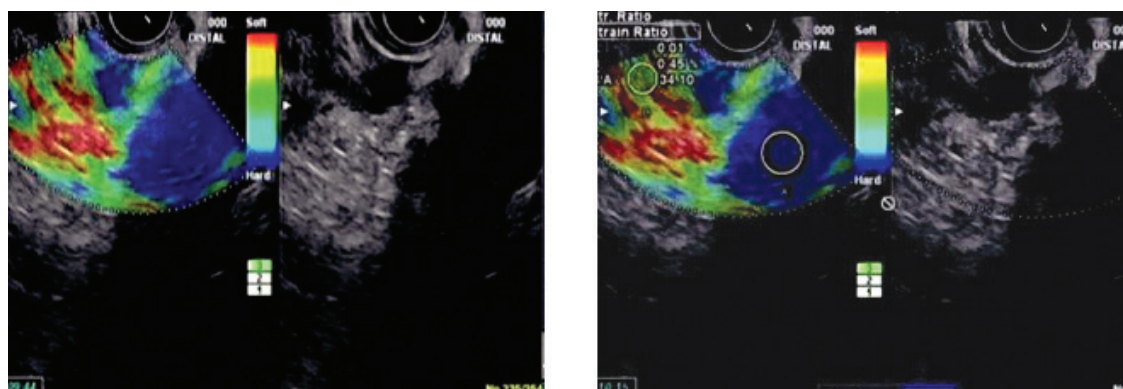
РЕЗУЛТАТИ

Нормален панкреас

Еластографското изобразяване на нормалния панкреас се характеризира с еднородно, хомогенно разпределение на зелен цвят (сочейки за междинна степен на плътност) в целия орган, като възпроизводимостта на сигнала е сравнително добра. Никой от здравите участници в изследването няма история на панкреасно заболяване, симптоми на диспепсия, история на злоупотреба с алкохол или повишени серумни нива на панкреасни ензими. Освен това нито един от здравите участници не е пушач. При извършването на качествен анализ здравият панкреас е с преобладаващо зелен цвят, с хомогенен (38,9%) или хетерогенен (61,1%) модел. При количествения анализ здравият панкреас показва средна стойност на плътност от 0,56% (95% CI 0,40-0,72%).

Солидни тумори на панкреаса

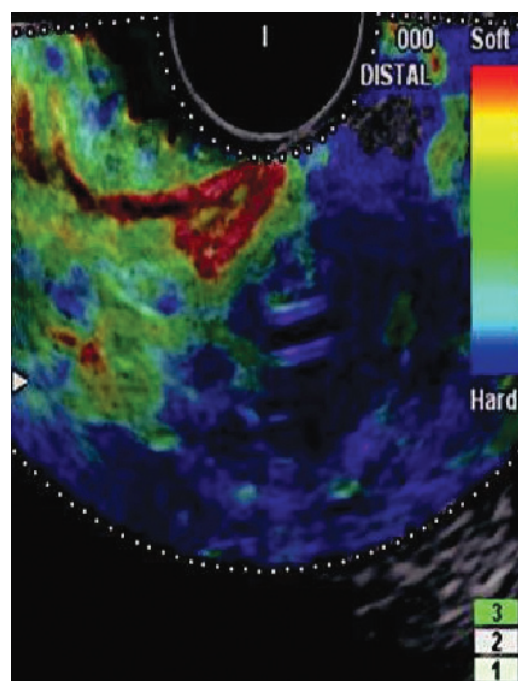
Множество скорошни проучвания посочват EUS еластографията като обещаващ метод с висока степен на точност при диференциалната диагностика на солидни панкреасни тумори (3, 7). Еластографските характеристики на изследваната тъкан по отношение на хомогенност или хетерогенност, както и



Фиг. 2. Количествен анализ на плътността на панкреасен тумор чрез EUS еластография. Две различни зони (А и В) от изследваната област се избират за количествен еластографски анализ. Зона А включва възможно най-голяма област от тумора. Зона В се отнася до по-малко плътната (червена) перипанкреасна референтна зона извън тумора. Коефициентът В/А (коефициент на деформация) се приема за мярка за еластографската оценка

преобладаващият цвят, корелират тясно с последващия хистологичен резултат. В първото проучване, публикувано от Джовани и екип (3), панкреасните образувания, които се представят предимно в син цвят (с висока плътност), се приемат за злокачествени, докато останалите модели се считат за доброкачествени (фиг. 3). При друго мултицентрово проучване, в което участват 121 пациенти с панкреасни образувания, чувствителността и специфичността на еластографията за злокачественост са съответно 92,3% и 80% (4). Иглесиас-Гарсиа и екип (7) публикуват анализ на EUS еластографията при 130 пациенти със солидни панкреасни тумори. Стойностите на чувствителност, специфичност и цялостна точност на еластографията за диагностициране на малигнитет от проучването са съответно 100%, 85,5% и 94%. Хирш и екип (6) публикуват разочароващи резултати по отношение на еластографията като метод за определяне на вида на панкреасните лезии – слаба диагностична чувствителност (41%), специфичност (53%) и точност (45%). Променливата диагностична стойност в различните проучвания най-вероятно се дължи на субективната интерпретация на еластографията от различните специалисти. Иглесиас-Гарсиа и екип (8) публикуват количествен анализ за диференциацията на солидни панкреасни образувания с много високо ниво на специфичност (92,9%) и точност (97,7%) в сравнение

с качествения анализ (табл. 1). Въз основа на резултатите се стига до заключението, че коефициент на деформация (зона В/зона А), който е по-висок от 6,041 или стойности на плътността на образуването под 0,05%, показват 100% чувствителност за класифициране на туморите като злокачествени. Коефициент на деформация над 15,41 или стойност на плътността на образуването под 0,03% показват 100% специфичност за злокачественост.



Фиг. 3. EUS еластография на тумор на панкреаса. Еластографското изобразяване на тумор на панкреаса се характеризира с хетерогенно разпространение на син цвят (което означава висока степен на плътност)

Таблица 1. Диагностична чувствителност и специфичност на EUS еластографията при солидни панкреатични тумори

Основен автор	Година	Чувствителност	Специфичност
Джованини	2006	100%	67%
Джованини	2009	92,3%	80%
Янсен	2007	93,8%	65,4%
Иглесиас-Гарсиа	2009	100%	85,5%
Хирш	2008	41%	53%
Иглесиас-Гарсиа качествен	2010	100%	71,4%
Иглесиас-Гарсиа количествен	2010	100%	92,9%

Диференциална диагностика между тумор на панкреаса и хроничен панкреатит

Диференциалната диагностика между тумор на панкреаса и хроничен панкреатит може да бъде изключително трудна, особено в случаите на хроничен панкреатит с усложнения (1). Специфичността на EUS при тези случаи не надвишава 75% (11). Биопсията с хистологично изследване все още се смята златен стандарт, но тя често е технически трудна за изпълнение и дава фалшивонегативни резултати, особено при наличие на фиброза и некроза в зоната на тумора. Чувствителността и диагностичната точност при тънкоиглената аспирационна биопсия под ехо-ендо-контрол (EUS-FNA) са съответно 75-92% и 79-92% (5). EUS еластографията в тези случаи може да даде ценна допълнителна информация. Дифузните изменения на паренхима на панкреаса при хроничен панкреатит не са пречка за еластографията, защото в областта на изследване се включва единствено солидното образуване, на което се извършва оценка. Въз основа на проучването, проведено от Иглесиас-Гарсиа, точността на качествения EUS анализ е до 20%, ако възпалителните лезии бъдат неправилно класифицирани като злокачествени. Така се покачва броят на фалшивоположителните, но не и на отрицателните резултати за малигнизация (10). Количественият EUS анализ подобри диагностичната стойност на обикновената качествена еластография при диагностиката на злокачествени тумори (7). Ето защо EUS еластографията може да бъде особено полезна в ситуации, при които хистологичният резултат от EUS-FNA е недостатъчно показателен.

ОГРАНИЧЕНИЯ НА EUS ЕЛАСТОГРАФИЯТА

Основното затруднение при EUS еластографията е невъзможността за контролиране на тъканната компресия, упражнявана от EUS трансдюсера (14). Правилната интерпретация на EUS еластографията се възпрепятства и от наслагането на артефакти, предизвикани от респираторните или сърдечните движения, които не могат да бъдат елиминирани или оценени адекватно. Наличието на близко разположени структури с много ниска или висока плътност, като сърцето, главните кръвоносни съдове или гръбначния стълб, също рефлектира върху зоната, която се изследва. Изборът на тази зона трябва да е избран много внимателно и да включва единствено околните меки тъкани, защото същността на еластографията е да извърши изчисления спрямо средната стойност на плътност в изследваната област. Адекватното и възпроизводимо еластографско образно изследване на панкреасните лезии се ограничава до лезии, които са по-малки от 30 mm в диаметър. При лезии с по-големи размери, еластографското формиране на образа е непълно и неточно.

ИЗВОДИ

Ендоскопската ехография с еластография е полезен инструмент за характеризиране и диференциално диагностициране на солидните панкреатични новообразувания. Чрез EUS изследванията с еластография се получава изключително важна качествена и количествена оценка на плътността на тъканите, която показва отлична чувствителност и приемлива специфичност за диагностицирането на злокачествени новообразувания на панкреаса. Тези резултати заслужават допълнително потвърждение и анализиране в мултицентри проучвания.

Библиография

1. Byrne MF, Jowell PS. Gastrointestinal imaging: endoscopic ultrasound. *Gastroenterology* 2002;122:1631-1648.
2. Cochlin DL, Ganatra RH, Griffiths DF. Elastography in the detection of prostatic cancer. *Clin Radiol* 2002;57:1014-1020.
3. Giovannini M, Hookey LC, Bories E et al. Endoscopic ultrasound elastography: the first step towards virtual biopsy? Preliminary results in 49 patients. *Endoscopy* 2006;38:344-348.
4. Giovannini M, Thomas B, Erwan B et al. Endoscopic ultrasound elastography for evaluation of lymph nodes and pancreatic masses: a multicenter study. *World J Gastroenterol* 2009;15:1587-1593.
5. Giovannini M. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound and elastosonoendoscopy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009;23:767.
6. Hirche TO, Ignee A, Barreiros AP et al. Indications and limitations of endoscopic ultrasound elastography for evaluation of focal pancreatic lesions. *Endoscopy* 2008;40:910-917.
7. Iglesias-Garcia J, Larino-Noia J, Abdulkader I et al. EUS elastography for the characterization of solid pancreatic masses. *Gastrointest Endosc* 2009;70:1101-1108.
8. Iglesias-Garcia J, Larino-Noia J, Abdulkader I et al. Quantitative endoscopic ultrasound elastography: an accurate method for the differentiation of solid pancreatic masses. *Gastroenterology* 2010;139:1172-1180.
9. Itoh A, Ueno E, Tohno E et al. Breast disease: Clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 2006;239:341-350.
10. Janssen J, Schlörer E, Greiner L. EUS elastography of the pancreas: feasibility and pattern description of the normal pancreas, chronic pancreatitis, and focal pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc* 2007;65:971-978.
11. Kaufman AR, Sivak MV Jr. Endoscopic ultrasonography in the differential diagnosis of pancreatic disease. *Gastrointest Endosc* 1989;35:214-219.
12. Krouskop TA, Wheeler TM, Kallel F et al. Elastic moduli of breast and prostate tissues under compression. *Ultrason Imaging* 1998;20:260-274.
13. Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H et al. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging* 1991;13:111-134.
14. Saftoiu A, Vilman P. Endoscopic ultrasound elastography – a new imaging technique for the visualization of tissue elasticity distribution. *J Gastrointest Liver Dis* 2006;15:161-165.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Даниел Илианов Дойков
e-mail: daniel_doykov@abv.bg

Address for correspondence:

D. I. Doykov, MD, PhD
e-mail: daniel_doykov@abv.bg

АНАЛИЗ РАЗХОД/ЕФЕКТИВНОСТ НА CYP51 ИНХИБИТОРИТЕ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С ИНВАЗИВНИ ГЪБИЧНИ ИНФЕКЦИИ

Т. Веков, Й. Симеонова, Н. Велева
Фармацевтичен факултет, МУ – Плевен

Резюме. Изследването представя моделиране на локални данни за разходи и здравни ползи на CYP51 инхибиторите (CYP51i) за лечение на инвазивни гъбични инфекции и реализиране на косвено сравнение, базирано на мрежов метаанализ. Резултатите от нашата оценка се потвърждават от резултатите от оценките на същите технологии, проведени в Испания и САЩ. Voriconazole е разходно ефективна терапия в сравнение с fluconazole за лечение и профилактика на инвазивни гъбични инфекции (ICER 1020 лв./QALY) и доминира itraconazole с подобрена терапевтична ефикасност и по-нисък разход за курс на лечение. Posaconazole не е разходно ефективна терапия в сравнение с voriconazole поради твърде високата си цена и неблагоприятно инкрементално съотношение на допълнителни разходи и допълнителни здравни ползи (ICER 145 000 лв./QALY).

Ключови думи: инвазивни гъбични инфекции, CYP51 инхибитори, анализ разход/ефективност

A COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF THE CYP51 INHIBITORS FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH INVASIVE FUNGAL INFECTIONS

T. Vekov, I. Simeonova, N. Veleva
Faculty of Pharmaceutics, Medical University – Pleven

Abstract. The study presents modeling of local data for costs and health benefits of the CYP51 inhibitors (CYP51i) for treatment of invasive fungal infections and performance of indirect comparison based on network meta-analysis. The results of our assessment are confirmed by the results from assessments of similar technologies made in Spain and USA. Voriconazole is a cost-effective therapy in comparison with fluconazole for treatment and prevention of invasive fungal infections (ICER BGN 1020/QALY) and dominates itraconazole with improved therapeutic efficacy and reduced costs for one course of therapy. Posaconazole is not a cost-effective therapy in comparison with voriconazole due to its too high price and unfavorable incremental ratio of added costs and health benefits (ICER BGN 145,000/QALY).

Key words: invasive fungal infections, CYP51 inhibitors, cost-effectiveness analysis

ВЪВЕДЕНИЕ

Най-често срещаните инвазивни гъбични заболявания (invasive fungal diseases, IFD) включват: 1) Аспергилоза. Причинява се от гъбички от рода *Aspergillus*. Преобладаваща е бронхопулмоналната форма на забо-

ляването. Характеризира се със симптоми на трахеит, бронхит или трахеобронхит. Развитието на заболяването включва появата на пневмония. При имунокомпрометирани пациенти се развива септична форма на аспергилоза с неблагоприятна прогноза (1);

2) Фузариоза. Причинява се от гъбички от рода *Fusarium*. Най-често се засягат кожата, синусите, белият дроб и централната нервна система, а нерядко се наблюдава и дисеминирана инфекция. Инвазивните инфекции са трудни за диагностициране и изискват комбинация от клинични, микробиологични, хистологични и радиографски изследвания. Смъртността от фузариоза достига до 90% (2); 3) Хромобластолеикоza. Заболяването се характеризира със засягане на кожата и подкожната мастна тъкан. Причинява се от гъбички от рода *Dematiaceae*. В патологичния процес могат да бъдат засегнати и вътрешни органи като черен дроб, главен мозък, кости. Прогнозата при своевременно и правилно лечение е благоприятна, но заболяването протича много дълго време и се характеризира с чести рецидиви (3); 4) Кокцидиоидомикоза. Причинява се от гъбички от рода *Coccidioides* – диморфни гъбички, които съществуват под формата на сапрофити в почвата и като паразити в човешкия организъм. Приблизително две трети от заразените лица са напълно безсимптомни или показват леки грипоподобни симптоми. При симптоматичните пациенти клиничните признаци зависят от локализацията на процеса и имунологичната реактивност на организма (4); 5) Орофарингеална кандидоза. Причинява се от гъбички от рода *Candida*. Заболяването може да протече по няколко начина – остра псевдомембранозна кандидоза (една трета от случаите на орофарингеална кандидоза), остра атрофична кандидоза, хронична атрофична кандидоза, хронична хиперпластична кандидоза, медиален ромбоиден глосит и ангуларен хейлит (5).

Основните рискови фактори, които се свързват с развитието на IFD, включват гранулоцитопения, трансплантация на органи, парентерално хранене, злокачествени хематологични заболявания, химиотерапия, лъчетерапия, хирургични интервенции, хемодиализа и др. Основният терапевтичен подход за лечение на IFD включва използването на инхибитори

на sterol 14- α demethylase (CYP51), който катализира основен етап в ергостероловия биосинтез (6). Основен дял в тази група инхибитори заемат противогъбичните триазоли (antifungal triazoles, AFTAZ) – fluconazole (FLU), itraconazole (ITRA), voriconazole (VOR), posaconazole (POS).

В резултат на увеличаващите се възможности за терапевтичен избор е необходимо да бъдат оценени както сравнителната терапевтична ефикасност и безопасност на различните алтернативи, така и тяхната разходна ефективност. За целта е приложимо използването на анализ от типа разход/ефективност (cost-effectiveness analysis, CEA).

ЦЕЛ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

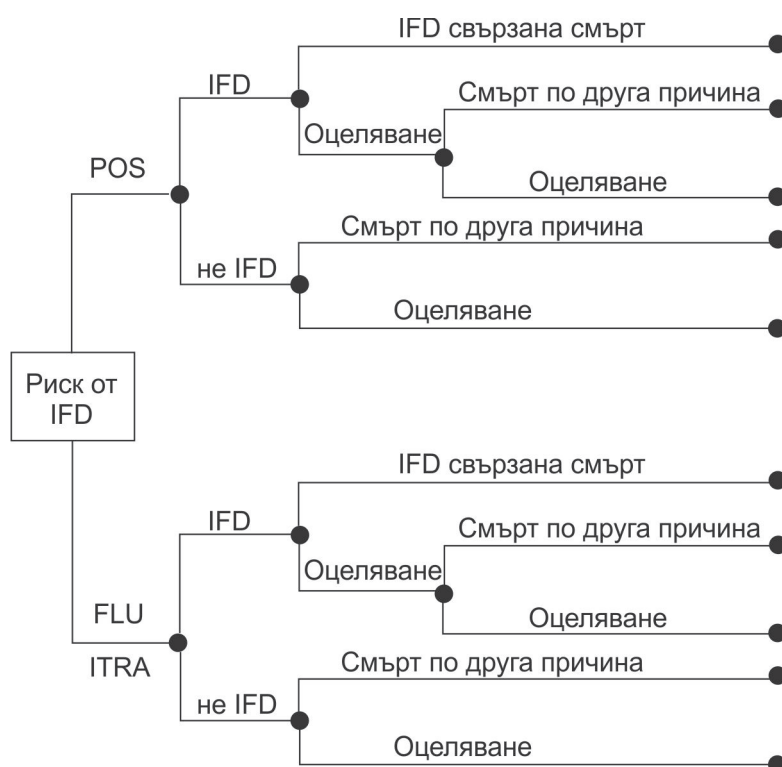
Моделиране на локални данни за разходи и здравни ползи на CYP51 инхибиторите (CYP51i), предназначени за лечение на IFD, и реализиране на косвено сравнение, базирано на мрежов метаанализ. Входящите данни в модела са резултатите за ефикасност и безопасност, получени в клиничните изпитвания P02095 (7), P05520 (8), O20171 (9), P05115 (10).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Моделирани са данни за бъдещи здравни ползи и разходи чрез аналитичен модел на решенията (decision analytic model, DAM) с 18 здравни състояния. Структурата на модела е представена на фиг. 1.

Времевият хоризонт на модела е до живот. Разходите и ползите са дисконтирани с 5% годишно. Избраната перспектива е гледната точка на третата страна платец. Основните елементи на приложения анализ са представени в табл. 1.

Провеждане на анализ разход/ефективност и изчисляване на инкременталното съотношение на допълнителни разходи и допълнителни здравни ползи (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) на алтернативните CYP51i терапии за лечение на пациенти с IFD.



Използвани съкращения: IFD – invasive fungal diseases, POS – posaconazole, FLU – fluconazole, ITRA – itraconazole

Фиг. 1. Структура на модела

Таблица 1. Основни елементи на приложения анализ

Елементи на анализа	Параметри
Сравнителни алтернативи	FLU, ITRA, VOR, POS
Анализ на перспективата	Перспектива на платеща
Времеви хоризонт	До живот
Метод на анализа	CEA
Ползи за здравето	QALY
Метод за личностна оценка на ползите за здравето	EQ-5D
Включване на производствени въздействия	Не са приложими с избраната перспектива
Дисконтиране	5% за разходите и ползите
Метод за оценка на несигурността	PSA

Използвани съкращения: FLU – fluconazole, ITRA – itraconazole, VOR – voriconazole, POS – posaconazole, CEA – cost-effectiveness analysis, QALY – quality-adjusted life years, PSA – probabilistic sensitivity analysis

РЕЗУЛТАТИ

В анализа са включени пет подгрупи пациенти:

- 1) възрастни пациенти с инвазивна аспергилоза, които са рефрактерни на лечение с amphotericin b (AMPH b);
- 2) възрастни пациенти с фузариоза, рефрактерни на лечение с AMPH b;
- 3) възрастни пациенти с хромобластомикоза и мицетома, рефрактерни на лечение с ITRA;
- 4) възрастни пациенти с кокцидиоидомикоза, рефрактерни на лечение с FLU, ITRA или AMPH b;
- 5) възрастни пациенти с орофарингеална кандидоза с тежко заболяване или имунокомпрометирани пациенти.

Структурата на анализа включва моделиране на здравните ползи и разходи на POS в сравнение с FLU, ITRA.

Дизайнът на клиничните изпитвания, чиито резултати са използвани за входящи данни в

модела, е представен в табл. 2. Поради подобните групи целеви пациенти, терапевтични алтернативи, първични и вторични крайни точки, е възможно косвено сравнение на моделираните здравни ползи на POS и VOR. Здравните ползи и разходи след края на клиничните изпитвания са моделирани.

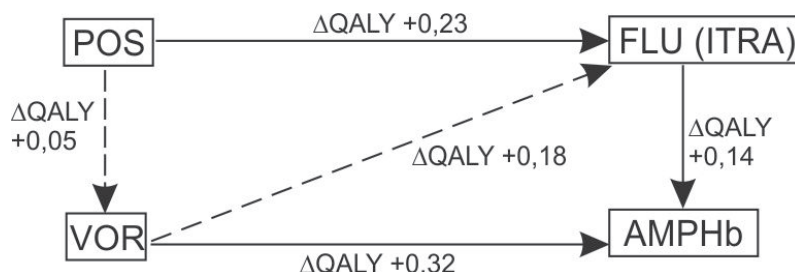
В DAM са включени всички възможни здравни състояния, отразяващи хода на заболява-

нето, и са предвидени всички вероятности за преход от едно здравно състояние в друго. Моделираните резултати за здравни ползи за пациентите в приложения модел са измерени като спечелени години живот с добро качество (quality-adjusted life years, QALY) и са включени в косвено сравнение чрез мрежов метаанализ. Структурата на мрежовия метаанализ е представена на фиг. 2.

Таблица 2. Сравнителен анализ на структурата на прякото проучване на терапевтичната ефикасност

Параметър	P02095	P05520	P020171	P05115
Цел на изпитването	Доказване на ефикасност и безопасност на POS за лечение на пациенти с IFD	Доказване на фармакокинетика, ефикасност и безопасност на POS при пациенти с висок риск за IFD	Доказване на ефикасност и безопасност на POS за лечение на пациенти с IFD	Доказване на ефикасност и безопасност на POS при пациенти с висок риск за IFD и гастроинтестинална дисфункция
Дизайн	Нерандомизирано, неконтролирано, отворено, с едно рамо, мултицентрово клинично изпитване	Рандомизирано, плацебо контролирано, отворено, мултицентрово клинично изпитване	Нерандомизирано, неконтролирано, отворено, с едно рамо, мултицентрово клинично изпитване	Рандомизирано, паралелно, отворено, неконтролирано, мултицентрово клинично изпитване
Фаза	III	I	III	IV
Целеви пациенти	Пациенти с IFD от възрастова група 13-65 години	Възрастни пациенти с висок риск за IFD	Пациенти над 13 години с IFD, рефрактерни към BAT	Възрастни пациенти с гастроинтестинална дисфункция и висок риск за IFD
Брой пациенти	107	279	50	75
Терапия	POS: 4 x 200 mg/ден	I гр.: POS 2 x 400 mg/ден II гр.: PLA	POS: 2 x 400 mg/ден	POS: 3 x 200 mg/ден
Първична крайна точка	Клиничен отговор	C_{min} , C_{max} , T_{max}	Клиничен отговор	Плазмена концентрация
Вторична крайна точка	Терапевтичен успех	AUC	Терапевтичен успех	Терапевтичен успех

Използвани съкращения: PLA – placebo, AUC – area under the concentration, T_{max} – time of observed maximum concentration, C_{max} – maximum concentration, C_{min} – trough concentration, BAT – best available therapy



Използвани съкращения: AMPHb – amphotericin

Фиг. 2. Структура на мрежовия метаанализ

В модела са включени разходите за алтернативни CYP51i за лечение на IFD. Други болнични или извънболнични здравни разходи не са включвани, защото те са идентични за сравняваните терапии, поради което са пренебрегнати за нуждите на настоящия анализ разход/ефективност на здравните технологии.

Използваният цикъл в модела е едномесечен, съобразен е с продължителността на лечението, времето за терапевтичен отговор и риска от рецидив на заболяването. Разходите за сравняваните алтернативи CYP51i са изчислени на база регистрирани дозови режими и референтни цени в Позитивен ле-

карствен списък към юли 2018 г. Данните за разходите за минимален терапевтичен курс са представени в табл. 3.

Пълният икономически анализ от типа разход/ефективност изисква сравнителен анализ както на разходите, така и на терапевтичните ползи за пациентите, изразени в QALY (11). Следователно общоприетият методологичен подход е резултатите от анализа разход/ефективност (CEA) да бъдат представени като инкрементално съотношение (ICER) на допълнителни разходи (Δ costs) и допълнителни здравни ползи (Δ QALY) на алтернативните CYP51i за лечение на IFD. Данните са представени в табл. 4.

Таблица 3. Разходи за профилактика и лечение на IFD с CYP51i

Лекарствена терапия	Целеви пациенти	Дозировка и начин на приложение	Количество лекарствен продукт за терапевтичен курс, mg	Референтна цена, лв./mg	Стойност на разхода за терапевтичен курс, лв.
FLU	IFD	400 mg/ден 1 и 200 mg/ден до ден 14	3000	0,01863	55,90
FLU	IFD proph	400 mg/ден за 14 дни	5600	0,01863	104,33
FLU	OC	100 mg/ден за 14 дни	1400	0,01863	26,08
ITRA	IFD	2 x 200 mg/ден за 14 дни	5600	0,05069	283,86
ITRA	IFD proph	200 mg/ден за 14 дни	2800	0,05069	141,93
ITRA	OC	100 mg/ден за 14 дни	1400	0,05069	70,97
VOR	IFD	2 x 400 mg/ден 1 и 2 x 200 mg/ден до ден 14	6000	0,04015	240,90
VOR	IFD proph	2 x 200 mg/ден за 14 дни	5600	0,04015	224,84
VOR	OC	2 x 200 mg/ден за 14 дни	5600	0,04015	224,84
POS	IFD	4 x 200 mg/ден за 14 дни	11 200	0,66891	7491,79
POS	IFD proph	3 x 200 mg/ден за 14 дни	8400	0,66891	5618,84
POS	OC	200 mg/ден 1 и 100 mg/ден до ден 14	1500	0,66891	1003,37

Използвани съкращения: proph – prophylactic, OC – oral candidiasis

Таблица 4. Δ QALY, Δ costs, ICER на алтернативните CYP51i за лечение на IFD

Терапевтични алтернативи	Δ QALY	Δ costs, лв.	ICER, лв./QALY
VOR vs. FLU	+0,18	+185,00	1020 лв./QALY
POS vs. FLU	+0,23	+7435,89	32 300 лв./QALY
VOR vs. ITRA	+0,18	-42,96	VOR доминира
POS vs. ITRA	+0,23	+7207,93	31 300 лв./QALY
POS vs. VOR	+0,05	+7250,89	145 000 лв./QALY

ОБСЪЖДАНЕ

VOR е разходно ефективна терапия в сравнение с FLU за лечение на IFD (ICER 1020 лв./QALY) и доминира ITRA с подобрена терапевтична ефикасност и по-нисък разход за курс на лечение. POS може да бъде определен също като разходно ефективна терапия в сравнение с FLU (ITRA), но инкременталното съотношение ICER доближава прага на приемливата разходна ефективност от трикратно увеличената стойност на brutния вътрешен продукт на човек от населението за последен фискален период ($WTP \leq 3 \times \text{БВП}$). POS не е разходно ефективна терапия в сравнение с VOR както за лечение, така и за профилактика на IFD, поради твърде високата си цена и неблагоприятно инкрементално съотношение на допълнителни разходи и допълнителни здравни ползи (ICER 145 000 лв./QALY).

При провеждане на еднопосочен анализ на чувствителността с вариране на параметрите за разходи и ползи в доверителен интервал $\pm 20\%$ около средната стойност на всеки параметър, резултатите за ICER на сравняваните CYP51i не се изменят със статистически значими стойности, като съществува вероятност $< 8\%$ POS в сравнение с VOR да постигне желанния праг за разходна ефективност.

Силните страни на използвания модел са, че входните данни са резултат от проведени рандомизирани, активно контролирани, мултицентрови клинични изпитвания. Допълнителни силни страни на анализа са използва-

нето на мрежов метаанализ и косвено сравнение на алтернативните CYP51i за лечение на IFD, което повишава външната валидност на получените резултати.

Моделирането на данни за здравни ползи и разходи след края на клиничните изпитвания създава известна несигурност относно терапевтичната ефикасност и безопасност в дългосрочен план.

Резултатите от настоящата оценка на здравните технологии CYP51i за лечение на IFD се потвърждават от резултатите от оценките на същите технологии, проведени в Испания (12) и САЩ (13).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Voriconazole е разходно ефективна терапия в сравнение с fluconazole за лечение и профилактика на IFD (ICER 1020 лв./QALY) и доминира itraconazole с подобрена терапевтична ефикасност и по-нисък разход за курс на лечение. Posaconazole не е разходно ефективна терапия в сравнение с voriconazole поради твърде високата си цена и неблагоприятно инкрементално съотношение на допълнителни разходи и допълнителни здравни ползи (ICER 145 000 лв./QALY). При провеждане на вероятностен анализ на чувствителността се установява, че съществува вероятност, по-малка от 8%, posaconazole в сравнение с voriconazole да постигне желанния праг за разходна ефективност, представляващ трикратно увеличената стойност на brutния вътрешен продукт на човек от населението за последен фискален период.

Библиография

1. Kradin RL, Mark EJ. The pathology of pulmonary disorders due to *Aspergillus* spp. Arch Pathol Lab Med. 2008 Apr;132(4):606-14.
2. Neuburger S, Massenkeil G, Seibold M, et al. Successful salvage treatment of disseminated cutaneous fusariosis with liposomal amphotericin B and terbinafine after allogeneic stem cell transplantation. Transpl Infect Dis. 2008 Jul;10(4):290-3.
3. López Martínez R, Méndez Tovar LJ. Chromoblastomycosis. Clin Dermatol. 2007;25(2):188-94.
4. Nguyen C1, Barker BM, Hoover S, et al. Recent advances in our understanding of the environmental, epidemiological, immunological, and clinical dimensions of coccidioidomycosis. Clin Microbiol Rev. 2013 Jul;26(3):505-25.
5. Rhodus NL. Treatment of oral candidiasis. Northwest Dent. 2012 Mar-Apr;91(2):32-3.
6. Becher R, Wirsel SG. Fungal cytochrome P450 sterol 14 α -demethylase (CYP51) and azole resistance in plant and human pathogens. Appl Microbiol Biotechnol. 2012 Aug;95(4):825-40.

7. Study of Posaconazole in the Treatment of Invasive Fungal Infections. NCT00034632. <https://clinicaltrials.gov/>
8. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Intravenous Posaconazole Solution Followed by Oral Posaconazole Suspension in Subjects at High Risk for Invasive Fungal Infections. NCT01075984. <https://clinicaltrials.gov/>
9. Posaconazole to Treat Invasive Fungal Infections. NCT00033982. <https://clinicaltrials.gov/>
10. Oral Posaconazole in High Risk Patients With Gastrointestinal Dysfunction. NCT00686543 <https://clinicaltrials.gov/>
11. Gold M, Siegel J, Russell L, Weinstein M. Cost-Effectiveness in Health and Medicine. New York: Oxford University Press, 1996.
12. Grau S, Cámara R, Jurado M, et al. Cost-effectiveness of posaconazole tablets versus fluconazole as prophylaxis for invasive fungal diseases in patients with graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Eur J Health Econ. 2018;19(4):627-636.
13. O'Sullivan AK, Pandya A, Papadopoulos G et al. Cost-effectiveness of posaconazole versus fluconazole or itraconazole in the prevention of invasive fungal infections among neutropenic patients in the United States. Value Health. 2009 Jul-Aug;12(5):666-73.

Адрес за кореспонденция:*Проф. Тони Веков, дмн**e-mail: t.vekov.mu.pleven@abv.bg***Address for correspondence:***Prof. Toni Vekov, PhD, DSc**e-mail: t.vekov.mu.pleven@abv.bg*

БАБЕЗИОЗА ПРИ ЧОВЕКА

В. Боева-Бангъозова¹, К. Енева², М. Мухтаров³, П. Драгомирова⁴¹Медицински университет – София²Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина,
Медицински университет – Пловдив³Гастроентерологично отделение, Многопрофилна болница за активно лечение – Кърджали⁴Сектор „Биология“, Катедра „Анатомия, хистология, цитология“,
Медицински университет – Плевен

Резюме. Човешката бабезиоза е кърлежово преносима болест, причинена от протозои от род *Babesia*, които паразитират в еритроцитите. През последните 60 години *Babesia spp.* се идентифицират не само сред животни, но и при хора. В настоящия обзор авторският колектив представя актуални аспекти на човешката бабезиоза. Подробно са разгледани етиологията и жизненият цикъл на причинителя, източниците и резервоарите, трансмисивният механизъм на заразяване чрез основните вектори (кърлежи), както и чрез хемотрансфузия и вътреутробно. Разгледани са епидемиологията, разпространението, възприемчивостта на населението, рисковите фактори и рисковите контингенти. Обсъдени са клиниката, диагностиката, усложненията, диференциалната диагноза и етиологичната терапия на заболяването бабезиоза, както и мерките за контрол и профилактика. Акцентирано е върху патогенезата при имуносупресирани и при спленектомирани индивиди. Изтъкната е необходимостта от повишаване на квалификацията на лекарите за ранна и своевременна диагностика на бабезиозата, както и промотивната дейност сред населението в ендемични райони.

Ключови думи: бабезиоза, етиология, епидемиология, рискови контингенти, диагностика, етиологична терапия

HUMAN BABESIOSIS

V. Boeva-Bangiozova¹, K. Eneva², M. Muhtarov³, P. Dragomirova⁴¹Medical University – Sofia²Department of Infectious Diseases, Parasitology and Tropical Medicine,
Medical University – Plovdiv³Gastroenterology Ward, Multi-Profile Hospital for Active Treatment – Kardzhali⁴Department of Anatomy, Histology, Cytology and Biology, Faculty of Medicine,
Medical University – Pleven

Abstract: Human babesiosis is a tick-borne disease caused by *Babesia* protozoans that parasite in erythrocytes. Over the last 60 years *Babesia spp.* are identified not only among animals but also more often in humans. In this review, the author's team presents up-to-date aspects of human babesiosis. The etiology and life cycle of the causative agent, sources and reservoirs, the mechanism of infection transmission via the major vectors (ticks) and hemotransfusion as well as intrauterine transmission are discussed in details. Epidemiology, prevalence, population susceptibility, risk factors and risk contingents are taken into consideration. The clinical features, diagnosis, complications, differential diagnosis of babesiosis and the etiological therapy are discussed as well as control and prophylactic measures. A particular attention is paid to the pathogenesis in immunocompromised and splenectomized individuals. The emphasis is on the need to increase the qualification of doctors for early and timely diagnosis of babesiosis as well as the promotive activities among the population in endemic areas.

Key words: babesiosis, etiology, epidemiology, risk contingents, dianosis, etiological therapy

Бабезиозата е често срещана инвазия при животните. Регистрираните случаи при хора я превръщат в нововъзникваща зооноза в световен мащаб. Човешката бабезиоза е паразитна, кърлежово преносима антропонозна болест, която клинично наподобява малария.

КРАТКИ ИСТОРИЧЕСКИ ДАННИ

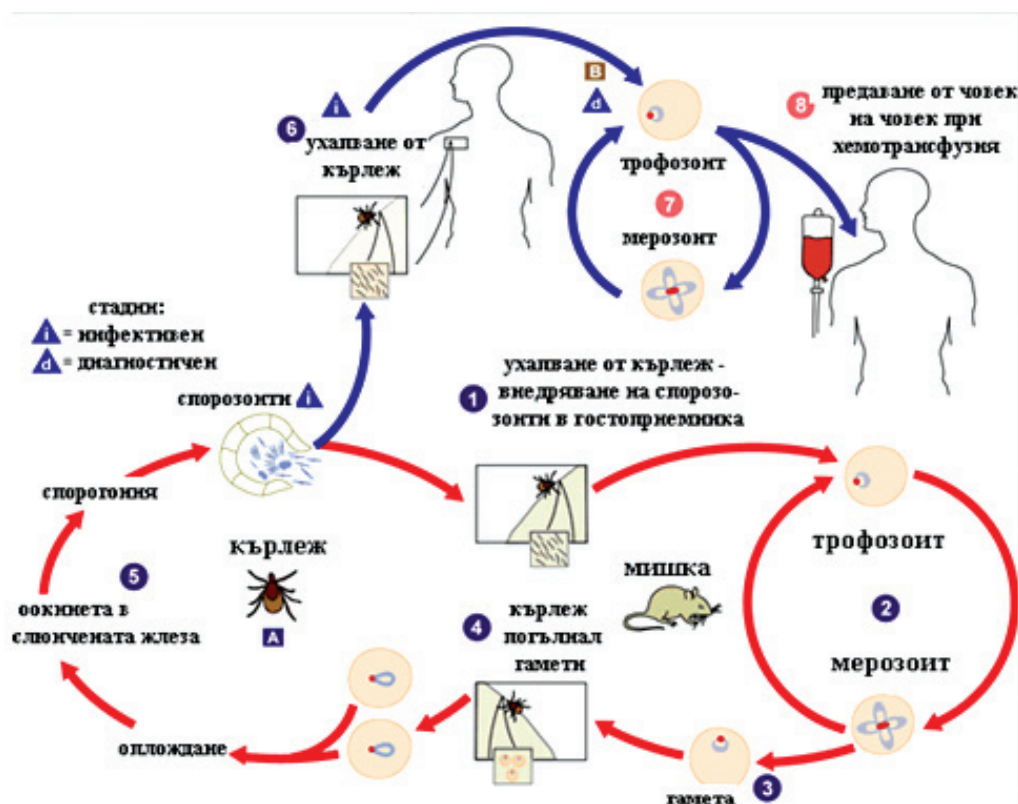
Болестта носи името на Victor Babeș – румънски бактериолог, който през 1888 г. описва интраеритроцитен патоген при животни с фебрилна хемоглобинурия (9). T. Smith и F. L. Kilborne (1893) идентифицират кърлежи като вектор, предаващ *Babesia bigemina* при едър рогат добитък в Тексас (41). През 1957 г., половин век по-късно, е диагностициран първият човешки случай на бабезиоза при спленектомиран хърватски пастир, а причинител е *B. divergens*, паразитираща по говеда (37, 41). През 1969 г. е първият случай на бабезиоза при имунокомпетентен човек от остров Нантакет, Масачузетс, САЩ. Причинителят е *B. microti*, а векторът е кърлеж *I. scapularis* (38). По-късно в щатите Вашингтон и Калифорния са изолирани още два вида, които все още нямат имена. Съобщени са и случаи на заболявания сред хора с *B. bovis* и *B. canis*, които не са добре документирани (4, 10).

ЕТИОЛОГИЯ

Причинители са протозои от род *Babesia* spp., известни като Piroplasma поради крушовидната форма на трофозоитите в един от етапите на жизнения им цикъл. Те са малки организми ($\varnothing = 1-5 \mu\text{m}$), които проникват в еритроцитите. Бабезиите спадат към тип *Apicomplexa*, клас *Acoinodasda*, разред *Piroplasmidae*, семейство *Babesiidae*, род

Babesiidae. Досега са документирани над 100 вида и генотипът на *Babesia*, но малък брой са патогенни за хората (38, 42). Към тип *Apicomplexa* спадат освен видовете *Babesia*, също така и протозоите, които причиняват малария, токсоплазмоза и криптоспоридиоза (29, 41). Четири подтипа от вида *Babesia* заразяват хората. Основните видове във всеки подтип са: 1. *B. microti* ($< 3 \mu\text{m}$) = 2,01/1,5-2 μm . 2. *B. duncani*; 3. *B. divergens* – паразит при едрия рогат добитък, основно в Европа, с размери 2,5/1,5 μm и *B. venatorum* – паразит от елен, по-рано наричан EU1, тясно свързан с голямата бабезия; 4. Голяма *Babesia* ($> 3 \mu\text{m}$), която заразява копитни животни и включва щам K01 (изолиран случай в Южна Корея) (10, 30).

Биологичният цикъл на бабезиите се реализира в два гостоприемника. В кърлежите се осъществява половото размножаване, а в гръбначните животни – безполовата фаза (фиг. 1). Биологични стадии: **В животни** – шизогония: а) еритроцитен цикъл: трофозоити – малки бабезии с размер 1-2,5 μm и големи бабезии с размер 2,5-5 μm (пръстеновидни), мерозоити, гамети. **В кърлеж**: а) гаметогония (полово размножаване) – в стомахчето на кърлежа; б) оокинетата; в) спорогония – образуване на спорозоити в слюнчените жлези. Заразените кърлежи при кръвосмучене инокулират в гостоприемника спорозоити, които проникват в еритроцитите. Следва просто делене (шизогония), при която се образуват мерозоити. Те лизират инвазираните клетки и проникват в нови еритроцити. Отличителен белег е формирането на двойки паразити или тетради (4 паразита), наподобяващи Малтийски кръст. Някои от трофозоитите не се размножат в кръвта, а се диференцират в мъжки и женски гамети (1, 2, 4, 5, 7, 41).



Фиг. 1. Биологичен цикъл на *Babesia* spp. (Лаборатория за идентификация на паразити при Център за контрол на заболяванията, Атланта, САЩ)

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

Бабезиозата е трансмисивна протозойна зооноза. Източник (краен гостоприемник) и резервоар са опаразитените диви животни – говеда, кози, овце, коне, кучета, а също и заразеният човек. Човекът най-често е случаен гостоприемник (1, 2, 4, 5, 30, 41, 42).

Механизъм, фактори и пътища на предаване. Основен е трансмисивният механизъм – ухапване от заразен кърлеж, ларва или нимфа, по-рядко чрез хемотрансфузия (човек–човек) и рядко – трансплацентарно (2, 4, 5, 7, 30, 34, 41). След 1980 г. в САЩ са документирани над 20 случая на лица, заразени при хемотрансфузия. През 2005–2008 са регистрирани 12 смъртни случая (28).

Вектори са кърлежи от сем. *Ixodidae* с транс-овариално и трансфазно предаване на инвазията в поколенията. *B. microti* се предава

трансстадийно (от ларва на нимфа), но не и трансовариално. Шест от седемте основни рода на *Ixodes* са вектори на *Babesia* spp. Основен вектор на *B. microti* е *Ixodes dammini* (*I. scapularis*), който е преносител и на лаймската болест (фиг. 2а). Голямо значение за предаването на бабезиозата на човека има нимфната форма, защото тя предпочита да смуче кръв от гризачи – в жизнения цикъл на *B. microti* участват мишки (*Peromyscus leucopus*), плъхове, полевки (*Microtus pennsylvanicus*), заек (*Sylvilagus floridanus*) и северноамериканската катерица. Основният преносител на *Babesia divergens* при хората е *Ixodes ricinus*, който е широко разпространен в Европа, вкл. и в България (фиг. 2б). Той е тригостоприемников, паразитира по диви и домашни животни и по човека и е рисков за разпространяване на болести, ако е заразен

с патогени. Обитава влажни места в полупланински и планински райони. *I. ricinus* пренася и причинителя на лаймската болест. Бабезиозата при хората има сезонен характер (май

– септември), свързан с биологичната активност на иксодовите кърлежи. При говедата е с два пика – през май–юни и през септември–октомври (1, 3, 4, 7, 41, 30, 34).



Фиг. 2. Кърлежи, вектори на бабезиозата: а) *Ixodes scapularis*; б) *Ixodes ricinus*

Източници: www.cdc.gov. Retrieved. 2015 u https://en.wikipedia.org/wiki/Ixodes_ricinus

Устойчивост. В експериментални условия *B. microti* преживява 21 дни в епруветки с кръв, съхранявани при $t\ 4^{\circ}\text{C}$ (14). *Babesia* оцелява при криоконсервиране на кръвни препарати (45). Вливане само на 30 заразени еритроцита причинява бабезиоза при 40% от здравите хамстери, а 10-кратно по-висока доза заразява 100% от животните (28). За хора с нарушен имунитет единични заразени еритроцити са потенциален източник на бабезиоза (18).

Възприемчивостта не е добре изяснена. **Рискови контингентни** са спленектомирани и имunosупресирани лица, селскостопански и горски работници, животновъди (вкл. и домашни любимци), туристи и ловци в ендемични райони.

Имунитетът е видовоспецифичен, траен след преболедуване (1, 2). Имunosупресирани, при които са засегнати главно CD4+ Т-клетките, като HIV/СПИН, също и възрастни хора, могат да развият фулминантна или персистираща инфекция с *B. microti*. Значението на CD4+ Т-клетките е потвърдено при миши модели на инвазия с *B. microti* (42).

Разпространение. Бабезиоза е регистрирана по целия свят. През последните 50 год.

епидемиологията на човешката бабезиоза се променя, като от няколко изолирани случая се стигна до множество заболявания в ендемични райони в южна Нова Англия, в Ню Йорк и в Средния запад (41). Повечето случаи с *Babesia* при хора са в САЩ и Европа, по-малко са в Китай, Египет, Мозамбик, Южна Африка, Южна Америка, Япония, Корея, Тайван и Индия (30). За периода 2011-2013 г. в САЩ са съобщени общо 3797 нови случая (48), като най-често са доказани *B. microti*, *B. divergens* и *B. duncani*. Най-разпространеният вид при хора е *B. microti*, който е съобщен в Кънектикът, Масачузетс, Минесота, Ню Джърси, Ню Йорк, Роуд Айлънд и Уисконсин (42). Случаи с *B. divergens* са регистрирани в Мисури, Кентъки (11) и Вашингтон (20). В Канада е осъществено 7-годишно (2011-2017 г.) проучване от 20 общопрактикуващи лекари, при което са открити общо 1119 случая на човешка бабезиоза с причинител *B. duncani*, с най-много пациенти от тихоокеанския крайбрежен регион (35). В Азия бабезиоза е докладвана в Япония, Корея, Тайван и Индия (23, 36, 42). В Китай през периода 1930-2014 г. са описани 27 случая на човешка бабезиоза, от които видо-

во са идентифицирани 16 – *B. microti* са 14, а *B. divergens* – 2 (46). Напоследък *B. venatorum* също е установен като ендемичен в Китай (13, 39).

Коинфекция с *Babesia* е установена при 10% от пациентите с лаймска болест в Нова Англия (САЩ) (34, 41). Лаймската болест е по-разпознаваема и се диагностицира по-лесно от бабезиозата поради патогномичния си обрив (еритема мигранс).

В Европа хората са инвазирани най-често с *B. divergens*, *B. microti* и *B. venatorum*. Те се предават от *Ixodes ricinus*, който е най-разпространен в Северното полукълбо (4, 5, 42). Около 50 са потвърдените случаи на бабезиоза в Европейски страни – основно при спленектомирани и имunosупресирани пациенти (17, 34, 41). Човешка бабезиоза е регистрирана в Белгия, България, Великобритания, Германия, Ирландия, Полша, Русия, Сърбия и Франция. Например в Полша е съобщен пациент с *B. microti* заразен в Бразилия (21), както и безсимптомни случаи (34, 43). У нас е потвърден микроскопски случай на „внесена бабезиоза“ при пациент, завърнал се от Судан през м. април 1995 г. (4). По данни на Камбуров и съавт. (1994) (3) у нас бабезиозата е доста разпространена сред селскостопански животни в югоизточните райони, напр. при говеда с причинители: *B. bovis* в 56% от случаите, следвана от *B. bigeminum* – 22%, и най-рядко се доказва *B. divergens*. Висока честота на опаразитеност на овцете с *B. bovis* у нас доказват и проучванията на М. Халачева (1971) (8).

ПАТОГЕНЕЗА

Бабезиите проникват в капилярите на мястото на ухапване от заразен кърлеж и започват да се размножават в кръвта по простия (би-нарен) начин. Непрекъснатото разрушаване на засегнатите еритроцити причинява анемия, хипоксия и аноксия на тъканите. Това води до нарушения в отделителната, сърдечно-съдовата и централната нервна система. Късното поставяне на диагнозата е причина за летален изход, особено при хора със сни-

жен имунитет и при спленектомирани (6). Три патогенетични механизма играят основна роля за клиничното протичане на бабезиозата – хемолиза на опаразитените еритроцити, аглутинацията им в микроциркулацията и отделянето на биологичноактивни вещества и ендотоксини. Цитокините са от основно значение за двата аспекта на имунния отговор. Счита се, че секвенциалната генна експресия на цитокини придава защитен имунитет с експресия на възпалителни цитокини IL-12 и IFN- γ , предшествващи експресирането на противовъзпалителните цитокини IL-4 и IL-10 (15). Мерозоитите също индуцират възпалителни цитокини и азотен оксид. Финото настройване на IFN- γ и TNF- α от противовъзпалителните цитокини IL-4 и IL-10 (15) гарантира, че възпалителната реакция остава локализирана в далака, като по този начин се ограничава общата системна възпалителна реакция (42).

КЛИНИКА

Бабезиозата наподобява различни заболявания и може да протече в три варианта – безсимптомно, вирусоподобно с леко или умерено по тежест протичане и като болест с фулминантен ход, водещ до рецидиви или смърт (30). Клиничното протичане зависи от вида на причинителя, от рисковите фактори, от имунния статус на макроорганизма, от възрастта и от възможното съчетание с други кърлежово преносими инфекции, като ерлихиоза, анаплазмоза и борелиоза (12, 26). Инкубационният период варира в зависимост от начина на предаване – от 1 до 4 седмици след ухапване от кърлеж и до 6 седмици след хемотрансфузия. При 50% от децата и при 25% от заразените възрастни хора заболяването протича безсимптомно (19). Болните се оплакват от умора, мигалгия, общо неразположение и персистираща или интермитентна треска. Фебрилитетът варира и може да достигне до 41° С. Други чести симптоми са студени тръпки, изпотяване, главоболие, анорексия, повръщане, диария, болка в корема, болки в ставите, болки в гърлото, ка-

шлица, затруднено дишане, зачервяване на очите, тъмна урина, депресия и емоционална лабилност. Симптомите са неспецифични и биха могли да наподобяват множество заболявания с фебрилно-интоксикационен синдром. От статуса се наблюдават фарингеален еритем, хепатоспленомегалия, иктер и ретинна хеморагия. Еритема мигранс може да се наблюдава при пациенти в съчетание с лаймска борелиоза (26). От кръвните изследвания се установява констелация за хемолита с понижени стойности на хемоглобина и хематокрита, ретикулоцитоза, индиректна билирубинемия, повишена лактатдехидрогеназа, уробилиногенурия и хемоглобинурия (41). Неутропения се наблюдава при неонатална бабезиоза, но в тези случаи трябва да се отхвърли съпътстваща гранулоцитна анаплазмоза (44). Изследването на костен мозък може да докаже повишена еритропоеза и хемофагоцитоза.

УСЛОЖНЕНИЯ

Въпреки провеждането на адекватно лечение усложнения могат да се наблюдават при 5-10% от случаите, но те могат да достигнат и до 20% при имunosупресирани и при хемотрансфузионна бабезиоза. Най-честите усложнения са остра дихателна недостатъчност, сърдечна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, дисеминирана вътресъдова коагулация и руптура на слезката. Според Reubush et al. (1977) паразитемия > 10 и анемия < 10 g/dl са прогностичен фактор за усложнения и смърт (32). При адекватно лечение симптомите най-често изчезват за няколко дни, но в определени случаи могат да персистират седмици и месеци. Продължително протичане и рецидиви се наблюдават при имunosупресирани (24). Случаите на зараза с *B. divergens* и *B. duncani* протичат като тежко заболяване, често с exitus letalis (22, 42). Смъртен изход е докладван при зарази с всички *Babesia spp.* с изключение на *B. venatorum* (39).

При инвазии от *B. microti*, характерни за САЩ, инкубационният период след ухапване от заразен кърлеж е 1-6 седмици (рядко 3 месеца). При хемотрансфузионна бабезиоза е от 17 дни до 8 седмици. При здрави хора заболяването протича субклинично. Клиничната картина е манифестна при хора над 50 г., спленектомирани, имунокомпрометирани и при пациенти с HIV инфекция. В САЩ леталитетът при клинично манифестни случаи е 5% (4).

В Европа инвазираните са основно от паразитиращата по едрия рогат добитък *B. divergens* (76%). Този вид причинява заболяване с по-тежко протичане в сравнение с това, което предизвиква *B. microti*. 83% от заразените са спленектомирани, а еритроцитната паразитемия варира от 1% до 80% (16). Инкубационният период е по-кратък (1-3 седмици). Заболяването започва внезапно с хемоглобинурия и иктер, вследствие на интравазална хемолита. При най-тежките случаи се наблюдава шок с бъбречна недостатъчност и белодробен оток. Леталитетът при пациенти, инфектирани с *B. divergens*, е много висок – 42% (4).

ДИАГНОЗА

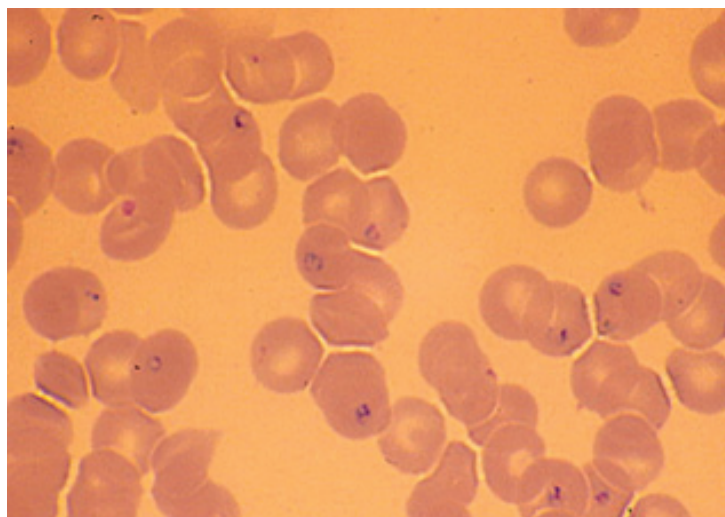
Базира се на анамнестични, клинично-лабораторни и епидемиологични данни. Водеща е епидемиологичната анамнеза – пътуване в ендемични за бабезиоза райони, контакт с животни, „палатков“ туризъм, ухапване от кърлежи, кръвопреливане или спленектомия. Случаят се счита за потвърден, ако в периферната кръв се открива патоген или неговият генетичен материал:

а) *Материал за изследване*: периферна кръв – кръвна намазка като за изследване за малария и кръвен серум.

б) *Методи на изследване*:

1. Микроскопски – микроскопиране на тънка кръвна натривка от периферна кръв, оцветена по Романовски-Гимза (или по Wright). Паразитите се откриват в еритроцитите – червено ядро и синя цитоплазма с пръстеновидна, амебовидна или крушовидна форма, двойки

тетради (фиг. 3). Патогномоничните за бабезиозата тетрадни форми, наподобяващи Малтийски кръст, са рядко срещани.



Фиг. 3. Пръстеновидни форми на *B. microti* в човешка кръвна намазка, ув. (x 1000), Vainner, E. et al., 2008 (42)

Характерна особеност за *B. divergens* е разположението на двойки паразити под ъгъл, които са в центъра на еритроцита и липсва характерният за малария интраеритроцитен пигмент. Паразитемия се открива в течение на 3 до 12 седмици, а при спленектомирани – до 7 месеца. В началото тя е ниска (1-10% опаразитени еритроцити), което налага многократни изследвания. При *B. microti* паразитемията е в 1-20% от еритроцитите при лица с интактна слезка и достига до 80% при спленектомирани, а при *B. divergens* – до 50% (4, 30, 42).

2. Имунологични – РИФ, ELISA, Western blotting, CFT и др. При остра инвазия (*B. microti*) РИФ = 1:1024 до 1:2560 (диагностичен титър = 1:16). Те се препоръчват при хронични или безсимптомни случаи с *B. microti*, а също за серологичен скрининг при донори на кръв. При инвазирани с *B. divergens* серологичната диагностика има слабо приложение, защото заболяването протича тежко и остро, а специфичните антитела не се откриват до 7-10 дни от началото на хемоглобинурията. Напоследък е разработен имуноблот с висока чувствителност и специфичност (27).

3. Молекулярнобиологични. Тяхната чувствителност е по-висока от тази на микроскопското изследване. Прилагат се при пациенти с ниска паразитемия. Най-често за откриването на *Babesia spp.* се използва 18S rRNA. Известни са редица конвенционални методи за real-time PCR. Неотдавнашно проучване, използващо real-time PCR, съобщава за висока чувствителност за откриване на 20 геномни копия/μl кръв, което е приблизително 0,0001% паразитемия (25, 40).

4. Биологични. Инокулиране на кръв от болен на опитни животни (хамстери). Паразитът се открива в кръвта на животното след 1-4 седмици (1, 4, 33).

Vannier и Krause (2012) препоръчват търсене на бабезиоза при пациенти от рискови групи, които не отговарят

на стандартното лечение или при: 1) индивиди, живеещи в ендемични райони; 2) хемотрансфузирани – 6 месеца преди появата на симптомите; 3) пациенти с лаймска болест или с анаплазмоза (41).

Диференциална диагностика

Малария, кала-азар, хеморагична септицемия, лаймска болест, гранулоцитна ерлихиоза, анаплазмоза и лептоспироза.

ЛЕЧЕНИЕ

Терапията зависи от видовете (основно за *B. microti* или *B. divergens*), тежестта на инвазията и имунния статус на индивида. Списъкът включва atovaquone, azithromycin, clindamycin и chininum. Поради възможността за резистентност се препоръчва да се започне комбинирана терапия с употребата на хининови препарати с clindamycin или atovaquone с azithromycin (4, 7, 30, 34, 41, 42). Курсът на лечение е 7-10 дни, а при пациенти с персистиращо и рецидивиращо протичане – 6 седмици или поне 2 седмици след установена липса на бабезии в кръвната натрипка.

- Atovaquone* (tabl., 250 mg) – за възрастни, 750 mg, през 12 h, p.o.; педиатрична доза – 20 mg/kg (максимум, 750 mg/доза) на всеки 12 часа и Azithromycin caps. 250 mg или 500 mg. Първия ден – дневна доза 500-1000 mg, а през следващите дни – дневна доза 250 – 1000 mg. Педиатричната доза е 10 mg/kg тегло – максимум 500 mg/доза през първия ден и 5 mg/kg или максимум 250 mg/доза.
- Clindamycin (tabl. 75 mg, 150 mg и 300 mg) – 600 mg p.o, 3 x 300 – 600 mg. i.v. и Chininum*– 650 mg 3 пъти дневно през 6-8 h, p.o.
- Pentamidin (Lomidin) i.m., 3-4 mg/kg телесно тегло 3 пъти седмично 5-6 седмици.

Добри резултати са получени и при лечението на пациенти, инфектирани с *B. divergens* чрез Pentamidine в комбинация с Trimethoprim-sulfamethoxazole (1, 2, 4).

Хлороквин причинява по-малко странични ефекти в сравнение с хинин, но е неефективен при лечението на бабезиоза, причинена от *B. microti* (34). Фулминантното протичане на инвазия с *B. divergens* налага спешна етиологична терапия, комбинирана с хемотрансфузии.

Симптоматично и патогенетично лечение се провежда с антианемични препарати като Sorbifer или Tardyferon 30 mg, по 1 депо драже сутрин на гладно от 1 до 3 месеца и Acidum folicum tabl. 0,015 – 3 x 1 tabl. за 10 дни и др.

ПРЕВЕНЦИЯ И КОНТРОЛ

Контролните мерки срещу бабезиозата при хората са насочени към резервоарите на инвазията, вектора и хората (1, 2, 4, 5, 31). Предотвратяването на заразяване изисква използване на репеленти, самонаблюдение за впити кърлежи и приложение на инсектициди за ограничаване на кърлежовата популация. Противоепидемичните мерки включват съобщаване и регистрация на болните, извърш-

ване на епидемиологично и епизоотологично проучване в огнището, съвместно с ветеринарномедицинските специалисти. В САЩ случаите с бабезиоза задължително се регистрират заради увеличаване броя на болните и разширяване на териториите, в които се открива инвазията (34).

Профилактика и контрол:

а) *Лична*: предпазване от ухапване от кърлежи, особено при имunosупресирани или спленектомирани хора, при които заболяването може да протече фулминантно. Рискът от експозиция е най-висок през периода май-септември, когато не бива да се пътува до ендемични области (41). Избягване на контакт с животни, седене в пасищни тревни или по поляни, в паркове и др. Сред природата, където има кърлежи, е необходимо да се носят светли дрехи с дълги ръкави, високи обувки, ботуши с гети или чорапи над крачолите на панталоните. Задължително е използването на репеленти (на перметринова основа). Отстраняването на кърлежи от дрехите и от домашните любимци е най-добре да става с пинсета. Внимателно да се проучва за кърлежи по тялото след пътуване, особено при деца и при домашни любимци. Препоръчва се оглед на всички части от тялото с помощта на огледало – проверка зад коленете, между краката (слабините/бедрата), между пръстите на краката, под мишниците, около кръста, в коремната област и по задната част на шията.

б) *Обществена*:

- Своевременно откриване на болните и етиологичното им лечение. За предотвратяване на хемотрансфузионна бабезиоза донорската кръв се изследва чрез IFA и PCR (47). Понастоящем няма ваксина за предпазване на хората от бабезиоза (30).
- Унищожаване на кърлежите по селскостопанските животни и домашните любимци чрез прилагане на акарицидни средства. В рискови райони ветеринарномедицинските власти провеждат химиофилактика с Berenil или Imisol, практикува се смяна на пасищата и имунизация на

* Медикаментите не са в списъка с лекарствени продукти, притежаващи разрешение за употреба в Р. България

здравите животни с ваксини от тъканни култури на паразитите (3). Има ваксина срещу *B. canis canis* (кучета в Средиземноморието), но тя е неефективна срещу *B. c. rossi* (10). Глобалното затопляне на климата и честите валежи благоприятстват увеличаването на кърлежовата популация и съответно предаването чрез тях заболявания по хората. Идентификацията на инвазираните с *Babesia spp.* ще се увеличи, тъй като лекарите и обществеността ще бъдат по-информирани за тази паразитозооза. Хора, в това число

и имунокомпрометирани индивиди, ще продължат да живеят и работят в райони, обитавани от кърлежи. Броят на рисковите групи ще нараства не само на село, но и поради зачестяващите природни бедствия, военни конфликти и миграционни процеси. Това налага повишаване на квалификацията на всички здравни специалисти за своевременно диагностициране на нововъзникващи заболявания, както и подобряване на промотивната дейност сред населението, особено в райони, ендемични за бабезиоза.

Библиография

1. Боева-Бангъзова, В., Б. Чакърва. Бабезиоза (Babesiosis). В: Справочник по паразитни болести при човека. П/р на В. Боева-Бангъзова, Контраст, Ст. Загора, 2009, 22-28.
2. Генов, Г. Бабезиози (Babesioses). В: Практическа паразитология. С, Знание, 1998, 139-141.
3. Камбуров, П., И. Василев, Д. Георгиева, Й. Каменов, В. Койнарски. Пироплазмиди и пироплазмидози. Във: Ветеринарномедицинска паразитология. П/р на П. Камбуров, С., Агропрогрес, 1994, 334-350.
4. Курдова, Р. Бабезиози (Babesioses). В: Клинична паразитология и тропическа медицина. П/р на П. Петров и Р. Курдова, С., Изток-Запад, 2016, 248-253.
5. Курдова, Р. Бабезиоза. В: Предавани с кърлежи инфекции при човека в България. П/р на Вл. Сербезов и Т. Кантарджиев, С. Изток-Запад, 2003, 211-222.
6. Лысенко, А. Я., М. Г. Владимова, А. В. Кондрашин, Д. Майори. Бабезиоз. В: Клиническая паразитология. ВОЗ, Женева, 2002, 195-198.
7. Стоянова, К. Бабезиоза (Baesiosis) В: Зоозоози при човека и животните. П/р на Св. Мартинов и Р. Комитова, С., Мед. и физкулт., 2012, 132-134.
8. Халачева, М. Морфологични, клинични и имунологични проучвания при бабезелозата по овцете. Автореф. на дис., С., 1971, 29.
9. Babes, V. Sur l'hémoglobinurie bacterienne du boeuf. C.R. Acad Sci 1888, 107, 692-694.
10. Babesiosis From Wikipedia, the free encyclopedia <https://en.wikipedia.org/wiki/Babesiosis>.
11. Beattie, J.F., M.L. Michelson, P.J. Holman. Acute babesiosis caused by *Babesia divergens* in a resident of Kentucky. N Engl J Med. 2002, 347, 9, 697-8.
12. Belongia, E.A. Epidemiology and impact of coinfections acquired from Ixodes ticks. Vector Borne Zoonotic Dis. 2002, 2, 265-73.
13. Bennett, J.E., R. Dolin, M.J. Blaser. 8-th ed., Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2015. Mandell, Douglas and Bennett's. Princ and Pract of Inf Dis.
14. Eberhard, M.L., E.M. Walker, F.J. Steurer. Survival and infectivity of *Babesia* in blood maintained at 25°C and 2-4°C. J. Parasitol., 1995, 81, 790-792.
15. Goff, W.L., W.C. Johnson, S.M. Parish, et al. IL-4 and IL-10 inhibition of IFN-γ- and TNF-α-dependent nitric oxide production from bovine mononuclear phagocytes exposed to *Babesia bovis* merozoites. Vet Immunol Immunopathol., 2002, 84, 3-4, 237-51.
16. Gorenflot, A., K. Moubri, E. Precigout et al. Department of Parasitology, Intervet International BV, Postbus 31, 5830 AA Boxmeer, The Netherlands Human babesiosis, Ann Trop Med & Parasitol., 1998, 92, 4, 489-501.
17. Gray, J., A. Zintl, A. Hildebrandt et al. Zoonotic babesiosis: overview of the disease and novel aspects of pathogen identity. Ticks Tick Borne Dis., 2010, 1, 3-10.
18. Gubernot, D.M., H.L. Nakhasi, P.A. Mied, D.M. Asher, J.S. Epstein, et al. Transfusion-transmitted babesiosis in the United States: Summary of a Workshop. Transfusion, 2009, 49, 2759-2771.
19. Herwaldt, B.L., J.V. Linden, E. Bosserman et al. Transfusion-associated babesiosis in the United States: a description of cases. Ann Intern Med., 2011, 155, 8, 509-19.
20. Herwaldt, B.L., G. de Bruyn, N.J. Pieniazek, et al. *Babesia divergens*-like infection, Washington State. Emerg Infect Dis., 2004, 10, 4, 622-9.
21. Humiczewska, M., W. Kuźna-Grygiel. A case of imported human babesiosis in Poland. Wiad Parazytol., 1997, 43, 2, 227-229.
22. Hunfeld, K.P., A. Hildebrandt, J.S. Gray. Babesiosis: recent insights into an ancient disease. Int. J. Parasitol., 2008, 38, 11, 1219-1237.

23. Kim, J.Y., S.H. Cho, H.N. Joo, et al. First case of human babesiosis in Korea: detection and characterization of a novel type of *Babesia* sp. (KO1) similar to ovine babesia. *J Clin Microbiol.*, 2007, 45, 6, 2084-7.
24. Krause, P.J., A. Spielman, S.R. Telford 3rd et al. Persistent parasitemia after acute babesiosis. *N Engl J Med.*, 1998, 339, 160-5.
25. Krause, P. J., S. Telford, A. Spielman et al. Comparison of PCR with blood smear and inoculation of small animals for diagnosis of *Babesia microti* parasitemia. *J. Clin. Microbiol.*, 1996, 34, 11, 2791-4.
26. Krause, P.J., S.R Telford 3rd, A. Spielman et al. Concurrent Lyme disease and babesiosis. Evidence for increased severity and duration of illness. *JAMA*, 1996, 275, 1657-60.
27. Krause, P.J., S.R. Telford, R. Ryan et al. Diagnosis of babesiosis: evaluation of a serologic test for the detection of *Babesia microti* antibody. *J. Infect. Dis.*, 1994, 169, 4, 923-6.
28. Leiby, D.A. Transfusion-associated babesiosis: shouldn't we be ticked off?. *Ann Intern Med.*, 2011, 155, 8, 556-7.
29. Levine, N.D. Progress in taxonomy of the Apicomplexan protozoa. *J Protozool.*, 1988, 35, 518-20.
30. Parja, S.Ch., K.P. Dinooop, H. Venugopal. Diagnosis and management of human babesiosis. *Trop. Parasitol.*, 2015, 5, 2, 88-93.
31. Prevention, CDC-Centers for Disease Control. CDC-Babesiosis. www.cdc.gov. Retrieved., 2015-10-25
32. Reubush, T.K.2nd, P.B. Cassaday, H.J. Marsh et al. Human babesiosis on Nantucket Island. Clinical features. *Ann Intern Med.*, 1977, 86, 6-9.
33. Rollend, L., S.J. Bent, P.J. Krause, S. et al. Quantitative PCR for detection of *Babesia microti* in *Ixodes scapularis* ticks and in human blood. *Vector Borne Zoonotic Dis.*, 2013, 13, 784-90.
34. Rożej-Bielicka, W., H. Stypułkowska-Misiurewicz, E. Gołąb. Human Babesiosis. *Przegl Epidemiol.*, 2015, 69, 489-494.
35. Scott, J.D., C.M. Scott. Human Babesiosis Caused by *Babesia duncani* Has Widespread Distribution across Canada Received, *Healthcare*, 2018, 6, 2, 49.
36. Shih, C.M., L.P. Liu, W.C. Chung, et al. Human babesiosis in Taiwan: asymptomatic infection with a *Babesia microti*-like organism in a Taiwanese woman. *J Clin Microbiol.*, 1997, 35, 2, 450-4.
37. Skrabalo, Z., Z. Deanovic. Piroplasmosis in man; report of a case. *Doc Med Geogr Trop.*, 1957, 9, 11-6.
38. Spielman, A. Human babesiosis on Nantucket Island: transmission by nymphal *Ixodes* ticks. *Am J Trop Med Hyg.*, 1976, 25, 784-7.
39. Sun, Y., S.G. Li, F. Jiang et al. *Babesia venatorum* infection in child, China. *Emerg Infect Dis.*, 2014, 20, 896-7.
40. Teal, A.E., A. Habura, J. Ennis et al. A new real-time PCR assay for improved detection of the parasite *Babesia microti*. *J Clin Microbiol.*, 2012, 50, 903-8.
41. Vannier, E., P.J. Krause. Human Babesiosis. *N Engl J Med.*, 2012, 366, 25, 2397-2407.
42. Vannier, E., B.E. Gewurz, P.J. Krause. Human Babesiosis. *Infect Dis Clin North Am.*, 2008, 22, 3, 469-ix.
43. Welc-Falęciak, R., A. Hildebrandt, E. Siński. Co-infection with *Borrelia* species and other tick-borne pathogens in humans: two cases from Poland. *Ann Agric Environ Med.*, 2010, 17, 2, 309-313.
44. Wormser, G.P. et al. Neutropenia in congenital and adult babesiosis. *Am J Clin Pathol.*, 2015, 144, 1, 94-96.
45. Wormser, G.P., A. Prasad, E. Neuhaus et al. Emergence of resistance to azithromycin-atovaquone in immunocompromised patients with *Babesia microti* infection. *Clin Infect Dis.*, 2010, 50, 381-386.
46. Zhou, X., S. Xia, J.L. Huang et al. Human babesiosis, an emerging tick-borne disease in the People's Republic of China. *Parasit Vect.*, 2014, 7, 509.
47. Young, C., A. Chawla, V. Berardi et al. Babesia Testing Investigational Containment Study Group. Preventing transfusion-transmitted babesiosis: preliminary experience of the first laboratory-based blood donor screening program. *Transfusion.*, 2012, 52, 7, 1523-9.
48. <http://www.cdc.gov/parasites/babesiosis/data-statistics.html>.

Адрес за кореспонденция:

Виолина Боева-Бангюзова

e-mail: violin1987@abv.bg**Address for correspondence:**

Violina Boeva-Bangiozova

e-mail: violin1987@abv.bg

ОБМЯНА НА ЖЕЛЯЗОТО И АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИ ПРОМЕНИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С БЪБРЕЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ

В. Манолов¹, С. Хаджидекова², Р. Грозданова³, В. Василев⁴, Ю. Петрова⁵, Б. Богов⁶, Е. Възелов⁷, Г. Ангов⁵, М. Цанкова⁶, М. Караджова⁵, М. Петрова⁵, И. Петрова-Иванова⁵, Т. Кунчев⁵, Д. Овчаров⁵, К. Цачев¹, Л. Трайков⁵

¹Катедра по клинична лаборатория и клинична имунология, МУ – София

²Катедра по медицинска генетика, МУ – София

³Национална референтна лаборатория по имунология, НЦЗПБ – София

⁴Клинична лаборатория и клинична фармакология, УМБАЛ „Александровска“ – София

⁵Катедра по неврология, МУ – София, ⁶Катедра по вътрешни болести, МУ – София

⁷Клиничен център по диализа, МУ – София

Резюме. ХББ е важно клинично състояние, засягащо около 10-15% от населението по света, което увеличава риска от сърдечно-съдови заболявания. Хроничната бъбречна болест (ХББ) е важна причина за глобалната заболяемост и смъртност. Понятието хронична бъбречна болест се определя като доказана намалена бъбречна функция или бъбречна увреда, или гломерулна филтрация (ГФ) < 60 ml/min/1,73 m², които са налице поне от 3 месеца. Повишеният риск от атеросклероза при пациенти с ХББ е резултат от традиционни и нетрадиционни рискови фактори. Сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) са основна причина за смърт при пациенти с влошена бъбречна функция. Патогенетичният механизъм на атеросклерозата при пациенти с ХББ не е напълно обяснен. Експериментални изследвания показват, че високохранителният натриев прием не само увеличава в кръвообращението обема и кръвното налягане, но също така улеснява развитието на атеросклероза чрез намаляване на производствената бионаличност на азотен оксид вследствие на окислителния стрес. Няколко проучвания съсредоточават вниманието си върху връзката между нивата на желязо в организма и ССЗ. През 2001 г. е открит пептид с антимикробно действие, наречен хепсидин. Тази малка 25-аминокиселинна молекула има ключова роля в системната регулация на хомеостазата на желязо. Хепсидинът се синтезира от редица клетки, но водещо значение имат хепатоцитите. Неговият синтез нараства при повишени нива на желязо и от възпалителните цитокини, а концентрацията намалява при железен дефицит и ниско кислородно насищане. Хепсидинът се свързва с вътреклетъчния експортер на желязо феропортина, по мембраната на макрофагите, предизвиквайки промени в разпределението на желязото, блокирайки го в клетките. Хепсидинът е допълнителен показател, необходим за оценка на обмяната на желязо поради централната му роля в обмяната на микроелемента.

Ключови думи: хепсидин, бъбречна недостатъчност, атеросклероза, хомоцистеин, дебелина интима-медия

IRON HOMEOSTASIS AND ATHEROSCLEROTIC CHANGES IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS

V. Manolov¹, S. Hadjidekova², R. Grozdanova³, V. Vasilev⁴, Yu. Petrova⁵, B. Bogov⁶, E. Vazellov⁷, G. Angov⁵, M. Tsankova⁶, M. Karadjova⁵, M. Petrova⁵, I. Petrova-Ivanova⁵, T. Kuntchev⁵, D. Ovcharov⁵, K. Tzatchev¹, L. Traykov⁵

¹Department of Clinical Laboratory and Clinical Immunology, MU – Sofia

²Department of Medical Genetics, MU – Sofia, ³National Reference Immunology Laboratory, NCIPD – Sofia

⁴Clinical Laboratory and Clinical Pharmacology, University “Aleksandrovska” Hospital

⁵Department of Neurology, MU – Sofia, ⁶Department of Internal Diseases, MU – Sofia

⁷Clinical Center of Dialysis, MU – Sofia

Abstract. Chronic kidney disease (CKD) is a clinical condition involving 10-15% of the people worldwide, which increases the risk of cardio-vascular diseases (CVDs). Chronic kidney injury is an important reason for morbidity and mortality in the world. CKD is diagnosed when kidney injury or kidney dysfunction is proved, or

when glomerular filtration is $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ for a period of at least three months. Increased atherosclerosis occurrence in CKD patients is based on traditional and non-traditional risk factors. CVD presents basic reason for death in impaired kidney function patients. Pathogenetic mechanism of atherosclerosis in CKD patients is still not clear. Experimental data shows that increased potassium intake not only raises blood pressure, but facilitates atherosclerosis development through decreased nitrogen oxide production due to oxidative stress. Recently, several studies were focused on the connection between iron concentrations in organism and CVDs. In 2001, peptide with antimicrobial action named hepcidin was discovered. This small 25-amino acids molecule plays a key role in iron metabolism. Heparidin is synthesized in different cells, but the main place are the liver hepatocytes. Its secretion rises due to increased iron concentrations or inflammation, and decreases in iron deficiency and low oxygen saturation. Heparidin acts through connection to intracellular iron exporter ferroportin, and blocks trace element into cells. Heparidin is an additional parameter for routine clinical laboratory practice, which is required for evaluation of iron homeostasis.

Key words: hepcidin, chronic kidney disease, atherosclerosis, homocysteine, intima-media thicknes

Хроничната бъбречна болест (ХББ) е важно клинично състояние, засягащо около 10-15% от населението по света, което увеличава риска от сърдечно-съдови заболявания (Matsushita K. et al., 2010). Хроничната бъбречна болест е важна причина за глобалната заболяемост и смъртност (Mortality and Causes of Death Collaborators et al., 2015). През последното десетилетие случаите на ХББ в САЩ са се увеличили със 70%, а в Европа – с около 50% (Collins A.J. et al., 2005). В страните от Европейския съюз с ХББ са между 3,31% в Норвегия и 17,3% в Германия (Brück K. et al., 2015). В изследване са включени 75 058 лица и се установява разпространение на хронично бъбречно заболяване при 14,3% от общата популация и при 36% във високорисковите групи от населението (Ene-lordache B. et al., 2016).

Хроничната бъбречна болест е сериозен здравословен проблем, тъй като броят на хората с нарушена бъбречна функция бързо нараства, особено в индустриализираните страни (De Nicola L. et al., 2015). Сред основните причини за това са увеличената продължителност на живота и широкото разпространение на съпътстващи заболявания като захарен диабет тип 2, хипертонична болест и сърдечно-съдови заболявания (ССЗ). Всяко от тези заболявания самостоятелно може да повиши риска от поява на хронично бъбречно заболяване.

Понятието хронична бъбречна болест се определя като доказана намалена бъбречна функция или бъбречна увреда, или гломерулна филтрация (ГФ) $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, които са налице поне от 3 месеца. Бъбречната увреда се дефинира като патологични отклонения, доказани хистологично или лабораторно (електролити и други нарушения, дължащи се на тубуларни разстройства, уринни седиментни абнормности или албуминурия над $> 30 \text{ mg/24 часа}$), или получени чрез образни методи данни за абнормна бъбречна структура или функция, анамнеза за бъбречна трансплантация (KDIGO, 2012). Описани са 4 стадия на хронична бъбречна болест.

Литературните данни показват от 3,5 до 5 пъти по-висока смъртност в популацията с ХББ в сравнение с общата. През 2013 г. приблизително 956 200 души са починали от хронично бъбречно заболяване, увеличавайки се със 134% от 1990 г., като това е едно от най-големите повишения сред водещите причини за смърт (Mortality and Causes of Death Collaborators et al., 2015). По данни от регистрите на ERA-EDTA (Европейска бъбречна асоциация – Европейската асоциация по диализа и трансплантация) петгодишната преживяемост на пациентите с терминална ХБН на възраст между 60 и 65 години е около 50%; в групата между 65-69 години – 40%; в групата между 70-74 г. – около 30%, а над 75 години е под 20% (Brück K. et al., 2015).

Четиридесет процента от хоспитализациите и 50% от смъртните случаи при болни с ХББ се дължат на ССЗ. Сърдечно-съдовата смъртност е 10-20 пъти по-висока от общата популация (Ene-lordache B. et al., 2016). Сърдечно-съдовите заболявания са водеща причина за смърт при пациентите с хронична бъбречна недостатъчност.

Връзката между ХББ и сърдечно-съдови заболявания е съобщена за първи път от Dr. Bright през 1836 г. (Said S. et al., 2014). Повишеният риск от атеросклероза при тези пациенти е резултат от традиционни и нетрадиционни рискови фактори. ССЗ са основна причина за смърт при пациенти с влошена бъбречна функция. Според USDRS, 2002, Annual data report и National Kidney Foundation Task Force on CVD 42-50% от смъртните случаи при болни с ХББ са свързани със ССЗ, 15% – от инфекциозни заболявания, с неоплазми са 8-9% от смъртните случаи, чернодробните и гастроинтестиналните заболявания са причина за смърт при по-малко от 10%, а 20-25% от смъртните случаи се дължат на други заболявания (Collins A.J. et al., 2005). При младите пациенти (25-35-годишни) смъртността от ССЗ е няколко пъти по-висока в сравнение с общата популация за съответната възраст. От началото на 90-те години досега са натрупани много епидемиологични данни, които потвърждават високия сърдечно-съдов риск при болни с хронична бъбречна болест (Rebholz CM et al., 2016). Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и краен стадий на бъбречно заболяване са с 5 до 10 пъти по-висок риск за развитие на сърдечно-съдови заболявания от същите по възраст контроли (Tonelli M. et al., 2016).

Епидемиологичните особености при пациенти с ХББ включват коморбидитет; по-напреднала възраст; наличие на специфични психо-социални фактори.

Патогенетичният механизъм на атеросклерозата при пациенти с ХББ не е напълно обяснен. Експериментални изследвания показват, че високохранителният натриев прием не само увеличава в кръвообращението обема

и кръвното налягане, но също така улеснява развитието на атеросклероза чрез намаляване на производствената бионаличност на азотен оксид вследствие на окислителния стрес и съответно чрез повишаване на ендотелната и артериалната скованост (Ustundag S. et al., 2015).

Предполага се, че патогенезата на сърдечно-съдовата увреда при болни с ХББ е далеч по-комплексна от тази при общата популация, тъй като освен описаните вече традиционни рискови фактори се включват и допълнителни, свързани с ХББ.

Сърдечно-съдовите заболявания в тази популация се проявяват клинично като коронарна артериална болест, аритмии, застойна сърдечна недостатъчност или инсулти. ХББ се свързва с висока честота на мозъчно-съдови заболявания (инсулт) (Campean V. et al., 2005). Тази ситуация се наблюдава не само при пациенти с бъбречно заболяване в краен стадий, но също и при пациенти с лека или умерена ХББ. Появата на мозъчно-съдови нарушения може да бъде свързана с наличието на традиционни и нетрадиционни сърдечно-съдови рискови фактори при ХБН (Chillon J.M. et al., 2016). При пациенти с хронично бъбречно заболяване се наблюдава ускорено развитие на атеросклероза. Тя индуцира преждевременно съдови заболявания, които са водеща причина за смъртност при пациенти с хронично бъбречно заболяване (Ustundag S. et al., 2015).

Хипертонията (АН) е една от основните причини за хронично бъбречно заболяване, като се установява при 70% от пациентите с ХББ, и при 80-90% от диализираните пациенти (Banach M. et al., 2011). Друг класически сърдечно-съдов рисков фактор – дислипидемията, е силно разпространен сред пациенти с ХББ (Barylski M. et al., 2011). Нарушенията в липидната обмяна се появяват в ранните стадии на бъбречното заболяване, като с прогресията на ХББ прогресира и дислипидемията. Многобройни проучвания показват, че при диализирани пациенти с ХБН връзката между нивото на холестерола и смъртността

често е обърната, което означава, че ниски нива са свързани с по-висок риск от сърдечно-съдова смъртност (Gluba A. et al., 2013). Последните изследвания показват, че при пациенти с хронични бъбречни заболявания увеличаването на атеросклерозата също е свързано с нови рискови фактори: хронично състояние на възпаление, метаболитни калциево-фосфорни нарушения, оксидативен стрес, недохранване, анемия, претоварване с течности, колебания в системния обем течност, нарушения в системата на коагулация, натрупване на метаболитни продукти и множество неопределени токсични агенти (Malyszko J. et al., 2011).

Възпалението е нетрадиционен рисков фактор и се смята, че играе роля в посредничеството на сърдечно-съдовия риск в ХББ. Маркери на възпалението често са повишени при пациенти с ХББ и са предсказуеми за сърдечно-съдовия риск в тази група от населението. Някои, но не всички проучвания, са установили, че нивата на серумния CRP прогнозира сърдечно-съдови резултати при пациенти с ХББ (Menon V. et al., 2005). При диализно болни има литературни данни, че високите нива на С-реактивния протеин корелират с дебелината на интима-медия, като по този начин се изтъква значението на възпалението като фактор в процеса на атерогенеза (Zoccali C. et al., 2006).

Бъбрекът е орган, който е особено чувствителен към дисбаланса на редокс системите в резултат на прекомерно производство на реактивни кислородни видове (Gorin Y. et al., 2016). Структурните характеристики на ХББ включват загуба на бъбречната виталност и уремия в резултат на дисбаланс между свободните радикали и антиоксидантните защити. Освен това при пациенти с ХББ обикновено се откриват няколко сърдечно-съдови рискови фактора, като захарен диабет, дислипидемия и хипертония. Тези условия са свързани с оксидативен стрес, който може да предизвика възпалителен процес и ускоряване на развитието на бъбречното нараняване (Modaresi A. et al., 2015). Оксидативният стрес

се разглежда като важен патогенен фактор, замесен в иницирането, развитието и прогресирането на повечето бъбречни заболявания (Gorin Y. et al., 2016). През 1994 г. Maggi E. et al. първи докладват, че оксидативният стрес може да допринесе за атеросклероза при уремични пациенти чрез измерване на промените в липидната пероксидация. Уремичният оксидативен стрес може да се характеризира като биохимично състояние на натрупване на реактивен алдехид и окислени тиолови групи с едновременно изчерпване на намалени тиолови антиоксидантни групи (Sung C.C. et al., 2013). NO има протективно действие срещу атеросклероза, като се има предвид, че ROS водят до развитие на атеросклероза, причинявайки бързо намаляване на противовъзпалителни и антиатерогенни свойства на NO. Докато ефектите на eNOS и nNOS са защитни срещу артериосклеротичните образувания на съдовите лезии, ефектът на iNOS може да бъде проатерогенен. Ендотелна дисфункция може да предизвика появата на остри непредвидими сърдечно-съдови събития, като например инфаркт на миокарда, инсулт и сърдечно-съдова смърт. Експресията на eNOS е значително намалена в засегнатите бъбреци. Ендотел-полученият NO играе важна роля в регулирането на ангиогенезата и забавяне на интерстициалната фиброза в запушените бъбреци (Lee J. et al., 2016). Намалената активност на азотната синтетаза е една от причините за ниски нива на азотния окис. Дефицитът на азотен окис е важен фактор в процеса на съдова увреда. Изследователи намират, че полиморфизмът на гена, кодиращ синтеза на ендогенната азотноокисна синтаза, има отношение към тежестта на съдовите атеросклеротични промени, оценени чрез IMT, независимо от нивата на асиметричния диметиларгинин (Spoto B. et al., 2005).

Хронична исхемична болест на сърцето се доказва при 25,6%, остър миокарден инфаркт е регистриран при 9,4% от болните, сърдечен арест – при 1%, периферна съдова болест – при 15,6%, ТИА и мозъчносъдов инцидент –

при 9,7% от болните с ХББ. Ишемична болест на сърцето и други съдови заболявания са причина за около 63% от смъртните случаи при трансплантирани болни (Паскалев Е., 2004). Сърдечно-съдовата заболяемост нараства рязко при по-възрастните болни с ХББ и при тези с диабетна нефропатия. Честотата на острите миокардни инфаркти не се променя значимо, като е много висока през първата година от старта на диализата и за периода 1991-1998-2002 г. остава без промяна. Интересен е фактът, че за същия период честотата на транзиторните ишемични атаки се увеличава по-значимо в сравнение с темпа на нарастване на случаите на остър миокарден инфаркт. Честотата на сърдечния арест за седем години – от 1991 до 1998, не е променена.

Сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност са слабо проучени при пациентите в началните стадии на ХББ (стадий I-II), когато има нормална или леко влошена бъбречна функция, тъй като наблюдението и контролът над тези болни са трудни. Днес е известно, че дори в тези стадии сърдечно-съдовите рискови фактори са налице и имат отношение не само към сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност, но и към прогресията на ХББ и постепенната загуба на бъбречна функция (Culleton B. et al., 1999). Насоченото търсене и корекцията на ССРФ в тези случаи имат огромно значение както за намаляването на сърдечно-съдовия риск, така и за осъществяването на ефективна ренопротекция (Levey A. et al., 1998), още повече че сърдечно-съдовият статус при започване на диализно лечение има отношение към преживяемостта на болните. Голям брой проучвания показват, че при болни с ХББ сърдечно-съдовите рискови фактори започват да действат рано и освен „класическите“ фактори (хипертония, захарен диабет, хиперлипидемия, наднормено телесно тегло, тютюнопушене, наследствена обремененост за ССЗ) са налице допълнителни, специфични за ХББ, ССРФ (хипертония като вторична причина при ХБН, анемия, нару-

шения в калциево-фосфорната обмяна – хиперфосфатемия, и повишени нива на паратиреоиден хормон, хиперхомоцистеинемия, хронично възпаление, обемно обременяване, оксидативен стрес и акумулиране на уремийни токсини, периферна инсулинова резистентност, нарушения в мастната обмяна в резултат на влошената бъбречна функция, малнутриция и хиперкатаболизъм). Болните с ХББ са с променен метаболизъм на липиди в най-ранния стадий от заболяването, което се проявява като хипертриглицеридемия, намаляване на HLD и нормален или намален LDL и общ холестерол. Смушенията на липидния метаболизъм ускоряват развитието на ХББ и при пациенти с ХББ обикновено присъстват с $GFR \leq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (Weiner D. et al., 2004). ХБН се свързва с традиционните и нетрадиционните сърдечно-съдови рискови фактори. Специфични рискови фактори, които произтичат от натрупването на токсини, също допринасят за патогенезата на ССЗ (Tonelli M. et al., 2016). Изследвания при хора и животни показват, че тези фактори могат да променят честотата и/или резултатите след инсулт (Chillon J.M. et al., 2016). Действието на всички класически сърдечно-съдови рискови фактори прави оценката им по-сложна и не така добре дефинирана. Асоциирането между ХББ и сърдечно-съдови усложнения е свързано с редица фактори, включително традиционните рискови фактори, като възраст, пол, затлъстяване, хипертензия, хиперлипидемия, и нетрадиционните, типични за ХББ, като уремични токсини, протеинурия, възпаление, изменения на обмяната на минералите и повишен оксидативен стрес (Ritz E. et al., 2004). ХББ утежнява предварително съществуващи традиционни рискови фактори като хипертония и дислипидемия, дължащи се на вторична бъбречна паренхимна хипертония и вторична дислипидемия. В допълнение – различни нетрадиционни рискови фактори, които се случват често при пациенти с ХББ, допринасят за сърдечно-съдов риск. При пациенти с увредена бъбречна функ-

ция класическите сърдечно-съдови рискови фактори са по-често срещани в сравнение с общата популация (Balla S. et al., 2013).

На базата на тези резултати ХББ с право се определя като самостоятелен и комплексен сърдечно-съдов рисков фактор (Luke R.G., 1998). За разлика от общата популация сред високорисковия за сърдечно-съдова заболяемост и смъртност контингент болни с влошена бъбречна функция през последните двадесет години започват да се натрупват публикации за стойността на изследването на дебелината на интима-медия за ранната диагноза на субклиничната атеросклероза. Насочено се търси връзка между IMT, класическите и "уникалните" за ХББ сърдечно-съдови рискови фактори (Kissinger G. et al., 2003). Авторы намират зависимост между задебеляването на интима-медия и коронарната атеросклероза при болни с ХББ. Регресионният анализ показва, че бъбречната недостатъчност е самостоятелен фактор, определящ дебелината на интима-медия при тези пациенти (Kissinger G. et al., 2003). Маркерите на окислението корелират с IMT, която е висока при болни в състояние на повишен оксидативен стрес и такива на диализа (Nanayakkara P.W. et al., 2005). Zoccali изследва атерогенния ефект на асиметричния диметиларгинин, чиито нива се повишават при ХББ, и доказва, че нивата му корелират с IMT и тежестта на коронарната болест при изследваните пациенти (Zoccali C., 2006).

Доказано е, че атеросклеротични лезии се откриват през ранните стадии на бъбречна дисфункция. Освен това се установява интензивно удебеляване на съдовата стена на периферните артерии, произтичащи от засилен калцификация на медиите на стените на артериите (Balla S. et al., 2013). При изследване на дебелината на интима-медия при 28 болни с ХББ се доказва сигнификантно нарастване в сравнение със здрави лица при сравними възрасти ($IMT\ 1,3 \pm 0,2 / IMT\ 0,75 \pm 0,2$) (Rahn K.H., 2000). Авторски колектив изследва 358 хипертоници с различни нива на гломерулна филтрация. Средната стойност

на IMT е по-висока – 0,79 mm, в сравнение с тези с нормална бъбречна функция, при които средната стойност на IMT е 0,65 mm. В 32% от случаите с влошена бъбречна функция се доказват плаки на каротидните съдове. Наличието на бъбречна недостатъчност увеличава IMT и появата на атеросклеротични плаки на каротидните съдове. След корекция за възраст, давност и тежест на хипертонията се доказва, че рискът за каротидна атеросклероза се увеличава с 43% за всеки спад на креатининовия клирънс с 10 ml/min (Leoncini G. et al., 2003). Авторите изтъкват резултатите от ARIC Study, които показват, че нарастването на IMT предхожда и е предсказващ фактор за голям съдов инцидент и е независим предиктор за сърдечно-съдовата прогноза. Значението на IMT като маркер за "субклинична атеросклероза" е потвърдено от други автори за популацията на болните с ХББ (Leoncini G. et al., 2003). Каротидната атеросклероза е с тенденция да бъде по-тежка при пациенти с ХБН.

В публикации се изследва IMT при болни с ХББ, на диализа и здрави контроли. В първите две групи IMT е сигнификантно по-висока от групата на здравите лица, като няма разлика между недиализиращите се и диализиращите се пациенти. След регресионен анализ се доказва, че наличието на бъбречна недостатъчност е независим фактор, асоцииращ се с увеличаване на IMT (Shoji T. et al., 2002). Същият автор в проучване само на диализни болни доказва значимо увеличаване на IMT, като дебелината на съдовата стена нараства успоредно с продължителността на диализата. Други автори, изследвайки 211 болни с хипертония с нормален креатинин (ср. креатининов клирънс под 90 ml/min), намират, че увеличаването на резистентния индекс на интралобарните бъбречни артерии корелира с висока IMT и ЛМИ и успоредно с последните два параметъра се явява маркер за таргетно органно засягане при хипертония (Pontremoli R. et al., 1999).

Автори изследват ефекта на агресивната двугодишна терапия със статини (Atorvastatin

80 mg) върху нивата на отделните липидни фракции и повлияването на „субклиничните белези на атеросклероза“, определени чрез дебелината на интима-медия при пациенти с ХББ и такива без ХББ, но с преживян коронарен инцидент. И в двете групи се постига значима и желана редукция на липидите, но в групата болни с ХББ дебелината на интима-медия не се променя, докато се отчита редукция на този показател при болните с ИБС, но без бъбречна недостатъчност (Fathi R. et al., 2004). Тези резултати не омаловажават изследването на IMT, а доказват, че ССРФ при ХБН действат комплексно и са свързани в сложен пъзел, като коригирането на един фактор не е достатъчно, а е необходим общ и комплексен алгоритъм за превенция и лечение.

Дебелината на интима-медия прогнозира честотата и тежестта на хистологичната промяна. Тя е оценена в радиалните артерии с медиалната калцификация при 59 пациенти (36 хемодиализирани и 23 на предиализа). По-високи стойности на CIMT също са били свързани с по-напреднали калцификати. CIMT и наличието на плаки в общата каротидна артерия са положителни предиктори на радиални артериални калцификати, независимо от състоянието на диализа. Наличието на артериални калцификати в а. radialis е значителен предиктор за смъртност, независимо от състоянието на диализата и на полувремето Framingham риск (Janda K. et al., 2015).

При разглеждане на статии от Directory of Open Access Journals (DOAJ) Google Scholar, PubMed, EBSCO и Web of Science автори установяват, че връзката между ХБН и сърдечно-съдовите заболявания е широко документирана в литературата. Както ХБН, така и сърдечно-съдовите заболявания споделят общи традиционни рискови фактори. Пациенти с ХББ са група с висок риск за развитие на ССЗ и сърдечно-съдови инциденти (Said S. et al., 2014). При 193 пациенти с 2-4 стадий на ХББ, без диабет и без анамнеза за атеросклеротична болест, уринната екскреция на натрий е определящ фактор за дебелината

на интима-медия, дори ако всички фактори, свързани с IMT, се коригират. Авторите доказват, че се увеличава дебелината интима-медия от 0,031 mm при 2-годишно повишаване на дневната екскреция на натрий, независимо от общите фактори. Резултатите показат, че прекомерната консумация на натрий предразполага развитието на атеросклероза при ХББ (Ustundag S. et al., 2015).

При пациенти с ХББ изследването на CIMT може да се използва като заместител на мярка за оценка на честотата и тежестта на артериалната медиална калцификация, чието наличие е свързано с лош клиничен изход (Janda K. et al., 2015).

Ролята на допълнителните рискови фактори за каротидна атеросклероза при пациенти в напреднала възраст с ТЗД са наличието на дислипидемия, хипертония и различен статут на ХББ, като са предиктори на каротидната плака. В популационно проучване CIMT и хипертриглицеридемията са независимо свързани с развитието на ХББ в популация (Shimizu M. et al., 2015).

При изследване на 3466 болни от Япония (35-93 години) в популационното изследване Suita Study се установява, че връзката на ХБН с каротидната атеросклероза е малка, но ХББ е независимо свързана с каротидна атеросклероза при пациенти с хипертония (Ohara T. et al., 2013). Увеличението в IMT от около 0,1 mm повишава риска от калцификация с около 2%. Втори регресионен модел показва, че за една година увеличението на възрастта е свързано с повишено CIMT удебеляване с 6,5% (Szarejko-Paradowska A. et al., 2015). Възникването на хипертония е свързано с девет пъти увеличение на IM удебеляване в сравнение с пациенти с нормално кръвно налягане.

Възрастта и хипертонията са свързани с увеличаването на IMT при пациенти с ХББ, докато възрастта и излагането на тютюнев дим са свързани с увеличаването на калцирането на коронарната артерия. Връзката между удебеляването на IMT и увеличението на индекса на калцификация също се на-

блюдава в проучване (Szarejko-Paradowska A. et al., 2015). 6553 пациенти (45-84 години) без известни сърдечно-съдови заболявания са проследени средно 8.4 години в мултиетническо изследване на атеросклероза и са регистрирани 650 сърдечно-съдови събития (коронарна болест на сърцето, мозъчен инсулт, сърдечна недостатъчност и периферна артериална болест), като 236 от тях са наблюдавани при пациенти с ХББ (Matsushita K. et al., 2015).

В проучване са включени 424 болни с измерване на IMT. Отношенията между IMT и рисковите фактори са анализирани посредством множествен линеен регресионен анализ. Проследените рискови фактори са възраст, пол, систолно налягане, общ холестерол, индекс на телесна маса, изчисляване на скоростта на гломерулната филтрация (EGFR), пикочна киселина, индекс на тютюнопушене, брой приемани антихипертензивни лекарства, употреба на статини, уринни нива на протеин, сърдечно-съдов инцидент, гликиран хемоглобин, както и продължителност на диабета. Участниците с диабет са 64,4% от общия брой изследвани. Средното проследяване е с продължителност около 2.2 ± 1.5 години. Промените в IMT показват тенденция за връзка със систолното кръвно налягане и ГФ при всички участници. При участниците без диабет промените в IMT са свързани с ГФ и с тенденция да се свързват със систолното кръвно налягане. Не са наблюдавани значими взаимоотношения с участниците с диабет. Ниската ГФ е свързана с развитието на каротидната дебелина, независимо от общите сърдечно-съдови рискови фактори при недиабетици (Nakade Y. et al., 2015).

При пациенти с напреднала предиализна ХББ, високата IMT_{max} е свързана с традиционните сърдечно-съдови рискови фактори, ССЗ и други маркери на субклинична атеросклероза и е независим предиктор на сърдечно-съдови инциденти и смърт (Hinderliter A. Et al., 2015)

В клиничното проучване Atherosclerosis Risk in Communities от 1987 до 1989 г. са изследва-

ни общо 13 197 болни без история за сърдечно-съдови заболявания, като още на първата визита е оценявана дебелината на каротидната интима-медия. Тя е независимо свързана с инцидент при болни с предиализен стадий в общата популация, което предполага обща етиологията на атеросклерозата и ХББ (Pang Y. et al., 2016).

По-голямата част от пациентите с краен стадий на бъбречно заболяване (ESRD) имат високи нива на плазмени Hcy, но причините включват различни механизми – намалена бъбречна функция и неренален органичен клирънс (Friedman A.N. et al., 2001). Дефицит на витамин, главно на фолиева киселина и витамин B12 (кобаламин), се счита за основна причина за хиперхомоцистеинемия, намерена при пациенти с ХББ. Високите нива на кръвта на HCY повишават оксидативния стрес, защото HCY е податлив на автоокисляване, с втора генерация на ROS, и HCY може да инхибира активността на антиоксидантни ензими GPx и SOD (Massy Z.A. et al., 2001). Хиперхомоцистеинемия при пациенти с ХББ се счита за рисков фактор за злокачествени заболявания, тъй като ДНК от тези пациенти се хипометилира (Dodget J.E. et al., 2005).

Прекомерното натрупване на хомоцистеин утежнява състояния, свързани с небалансирана хомеостаза и клетъчен редокс, като в резултат на тежкия оксидативен стрес това води до окисляване на намалените свободни и свързаните с протеините тиоли (Ostrakhovitch E.A. et al., 2015).

Автори изследват връзката между високите нива на хомоцистеина при 135 болни с влошена бъбречна функция – 58 в предиализен стадий, 36 на хроничнодиализно лечение и 41 трансплантирани болни. Колективът не доказва сигнификантна зависимост между нивата на Hcy и тежестта на съдовото засягане, оценено с IMT. Такава връзка съществува за възрастта, давността на хипертонията и нивата на LDL (Leskinen Y. et al., 2004).

Високи нива на Hcy са доказани при болни с ХББ в предиализен стадий (Андреев Е. et al.,

2002), при пациенти с ХББ в начален стадий (Bostom A.G. et al., 1999; Culleton B.F. et al., 1999), както и при болни на диализа и бъбречно трансплантирани (Андреев Е. et al., 2002). Автори изследват 3943 болни, разделени в 4 групи в зависимост от стойностите на Hcy и гломерулната филтрация (ГФ). След мултивариационен анализ се доказва строга зависимост на нивата на Hcy от ГФ (Francis M.E. et al., 2004). Хомоцистеинът, един от нетрадиционните за сърдечно-съдови заболявания рискови фактори, е повишен при всички пациенти с ХББ и тази положителна корелация е намерена с някои други рискови фактори (Jakovljevic B. et al., 2015).

Sullivan, 1981, предлага хипотезата, че дефицитът на желязото има защитна роля срещу заболявания на сърцето. С нея той цели да обясни междуполовата разлика при честотата на сърдечно-съдовите заболявания и увеличаването на случаите на заболяемост при жените след настъпване на менопаузата. Според тази хипотеза загубата на желязо по време на менструален цикъл се свързва с малкия риск от ССЗ при жените преди настъпване на менопаузата в сравнение с жени в менопауза и с мъже. Предполага се участие на редокс активността на желязото (Tuomainen TP et al., 2007), катализиращо образуването на реактивни кислородни частици (ROS), които окисляват LDL холестерола. Това от своя страна формира пенести клетки и предизвиква развитие на атеросклероза (Lapenna D et al., 2007).

Понастоящем няколко проучвания съсредоточават вниманието си върху връзката между нивата на желязо в организма и ССЗ. Някои от тях потвърждават вече съществуващата хипотеза (Meyers DG et al., 2002), докато други (Ascherio A et al., 2001) показват силната връзка между ниските серумни нива на феритин в резултат на често кръводаряване и продължителността на живот, но че те нямат отношение към развитието на фатални ССЗ. Други проучвания посочват зависимостта между често кръводаряване и (суб)клиничното развитие на атеросклероза, а не на ССЗ

(Peffer K. et al., 2013). Те стигат до извода, че серумните нива на феритин са значително по-ниски при хора, които са чести кръводарители, спрямо тези, които даряват кръв рядко, но не са направили по-задълбочено разглеждане на връзката с IMT, pulse-wave velocity и ankle-brachial index (ABI).

През 2001 г. е открит пептид с антимикробно действие, наречен хепсидин (Ganz T, 2011). Тази малка 25-аминокиселинна молекула има ключова роля в системната регулация на хомеостазата на желязо (Kroot JJ et al., 2011). Хепсидинът се синтезира от редица клетки, но водещо значение имат хепатоцитите. Неговият синтез нараства при повишени нива на желязо и от възпалителните цитокини, а концентрацията намалява при железен дефицит и ниско кислородно насищане. Хепсидинът се свързва с вътреклетъчния експортер на желязо, феропортина по мембраната на макрофагите, предизвиквайки промени в разпределението на желязото, блокирайки го в клетките (Ganz T et al., 2012). Хепсидинът е допълнителен показател, необходим за оценка на обмяната на желязо, поради централната му роля в обмяната на микроелемента. Допълнително съотношенията хепсидин към феритин и хепсидин към трансфериново насищане (TS) са информативни при оценка на хомеостазата на желязо, представяйки зависимостта на хепсидиновата експресия от циркулиращото и съхранено желязо в организма (Fleming RE et al., 2012). Предполага се, че повишеното ниво на хепсидин може да доведе до нарастване на риска от ССЗ чрез забавяне мобилизацията на желязо от макрофагите. Самото желязо, натрупано в тези клетки, ги превръща в атерогенни (Sullivan JL, 2009). Съществуват доказателства за участието на хепсидина в развитието на атеросклеротичния процес при *in vitro* проучвания и при пациенти на хемодиализа (Finn AV et al., 2012).

Наличието на плаки е по-добър предиктор за риск от миокарден инфаркт (MI) спрямо IMT (Rundek T et al., 2007). От друга стра-

на, ABI се прилага рутинно в практиката по NIMA. Връзката между нивата на хепсидин и съотношението хепсидин/феритин с наличието на плаки и ABI, двата най-точни NIMA маркера за атеросклероза, потвърждава участието на хепсидина в развитието на атеросклерозата. Пептидът има установена роля при прогреса на сърдечно-съдови и метаболитни заболявания. При пациенти на хронична диализа хепсидинът се свързва с артериалната ригидност и CC3 (Kuragano T. et al., 2011). Valenti и сътр. (Kroot JJ et al., 2011) установяват корелация между хепсидина и моноцитния хемоатрактантен протеин-1 при пациенти с метаболитни нарушения и тази връзка е независим предиктор за наличието на каротидни плаки. В друго проучване Valenti и сътр., 2011, установяват връзката между хепсидин и каротидни плаки при неалкохолно мастно заболяване на черния дроб. Допълнително е установено нарастване на серумните нива на хепсидин при пациенти със затлъстяване и други метаболитни нарушения, традиционно свързани със CC3 (Aigner E et al., 2008).

Хепсидинът води до отлагане на желязо в макрофагите в атеросклеротичните плаки, с увеличаване на липидната пероксидация и прогресия на пенестите клетки (Sullivan JL, 2007), което води до риск от атеросклероза. Потискайки чернодробната секреция на хепсидин, се намалява нивото на желязо в макрофагите, което понижава образуването на пенестите клетки и атеросклеротичните промени. Използвайки моноцити от атеросклеротични плаки, Finn и сътр. (2012) доказват, че хепсидинът увеличава вътреклетъчното ниво на желязо, водейки до повишено образуване на ROS и намаляване на холестероловия ефлукс. Съотношението хепсидин/феритин е информативно относно вътреклетъчното ниво на желязо, което има значителна връзка с наличието на плаки и ABI. Това доказва ролята на хепсидина и феритина в развитието на атеросклерозата (Engberink MF et al., 2008). То би могло да обясни и парадокса от липсата на ате-

росклеротични промени при пациенти с хемохроматоза (HFE) въпреки значителното отлагане на желязо (Sullivan JL, 2009). Ниското ниво на артериални коронарни заболявания при пациенти с β -таласемия майор и интермедия (Shalev H et al, 2007) може да се свърже с повишените нужди от холестерол в резултат на еритроидна хиперплазия и въпреки това в съчетание с ниски серумни нива на холестерол (Shalev H et al., 2007). При тези пациенти се счита, че ниските нива на хепсидин имат протективна роля спрямо развитие на CC3 (Nemeth E, 2010).

Хепсидинът би могъл да бъде нов маркер за ранна диагностика на CC3.

Хомоцистеинът (Hcy) се формира от метионина чрез пътя на трансметиране (Finkelstein, JD, 1990). През 60-те години на миналия век, McCully et al. съобщават, че атеросклерозата и тромбозата са състояния, свързани с хомоцистеинурията (при вроден дефицит на цистатион β -синтаза) и значително високи нива на Hcy в кръвта (често $> 500 \mu\text{mol/L}$) и предполагат, че връзка с нарушаване целостта на съдовата стена. Тази хипотеза търпи ново развитие през 1991 г., когато Clarke и сътр. съобщават за хиперхомоцистеинемията като независим рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания. Проведени са няколко проучвания, свързващи ниските концентрации на хомоцистеин при суплементиране с витамини от групата В (в частност фолиева киселина) с цел намаляване риска от CC3. За съжаление, те не успяват да докажат ролята на хомоцистеина в намаляването на риска от CC3 (Yang, H.-T. Et al., 2012). Повечето проучвания стигат до извода, че намаляването на хомоцистеина не е пряко свързано с редуциране на риска от CC3, а че съществува зависимост между неговите нива и друг (по това време все още неустановен) маркер за ранна диагноза на CC3. Хомоцистеинът има пряка връзка с несвързаното желязо като независим рисков фактор за CC3 (Holvoet, P. et al., 1994).

Повишените серумни нива на LDL холестерола (LDL-C) се свързват традиционно с настъпването на ССЗ. Нивото на окисления LDL холестерол се покачва в хода на атерогенезата. Окислително промененият LDL-C променя структурата и функцията на ендотелните клетки и чрез хемоатрактанти се привличат моноцити в субендотелното пространство, където клетките се превръщат в липид-съдържащи пенести клетки на атерогенната плака (Holvoet, P. et al., 1994). Желязото катализира образуването на реактивни кислородни радикали (ROS). От друга страна, има доказателства, че и излишъкът на желязо води до повишен риск от ССЗ (Lapice, E et al., 2013). В крайна сметка както повишеното, така и намаленото ниво на желязо в организма се свързват по различни механизми с нарастване риска от развитие на ССЗ (Hsu, H-S et al., 2013). Обмяната на желязото се свързва с неговото освобождаване от трансферина, феритина и секвестрираните еритроцити. Свързването на желязо с трансферина и неговото освобождаване в ендозомите протича в почти всички клетки на организма. Това желязо е свободно и има функция да катализира оксидацията. Около 50% от чернодробното желязо е под формата на феритин, открит в цитоплазмата и лизозомите. Лизозомното усвояване на феритин в кисела среда води до освобождаване на малки количества свободно желязо. Процесът за рециклиране на желязото в ретикуло-ендотелната система е необходим за формиране на нови еритроцити в костния мозък. Предполага се, че метионинът, S-аденозилхомоцистеинът и цистатионът са непрекъснато изложени на атаки от свободно желязо по време на неговата обмяна, което води до образуване на хомоцистеин.

Малко са проведените проучвания, обясняващи връзката между хомоцистеина и желязото. Установена е значителна положителна корелационна зависимост между тях (Zheng, H et al., 2006). Доказано е нарастване на хомоцистеиновите плазмени нива при пациенти, получаващи желязо и метионин, спрямо

получаващите допълнително само метионин. Съществуват и индиректни доказателства за връзката между хомоцистеин и желязо – с напредване на възрастта плазмените нива на Hcy се увеличават; подобна тенденция се наблюдава и при желязото в депата на организма. Плазмените нива на Hcy са по-високи при мъжете, което е установено и по отношение на серумните концентрации на желязото (Zheng, H et al., 2006).

Mattioli, A.V et al., 2005, установяват значителна корелационна зависимост между серумните нива на желязо и плазмения Hcy при мъже с миокарден инфаркт. Нивото на LDL-C също показва корелация с желязото. Schiepers и Durga (2011) съобщават за значителна положителна корелация между плазмените нива на Hcy и феритин в серум. Lioupis C et al., 2011, установяват независима положителна зависимост между нивата на Hcy и желязо при плаки на каротидната артерия при пациенти, подложени на каротидендартеректомия. Те предполагат, че повишените плазмени нива на Hcy водят до образуване на ROS. Освен тях Peña-Duque, M.A et al., 2012, установяват положителна корелация между плазмените нива на Hcy и желязото в аортата при пациенти, подлежащи на операция по повод коронаро-артериален байпас. Pinková, K et al., 2014, докладват за повишени плазмени нива на Hcy при пациенти с миелодиспластиен синдром (MDS) спрямо здрави контроли. При тях нивата на феритин в серум били по-високи, при нормални концентрации на желязото. Пламените нива на малоналдехидът (показател за оксидативен стрес) са значително повишени и в положителна зависимост с концентрациите на желязо и феритин. Предполага се, че синтезът на ROS е свързан с нивата на желязо в депата на организма. При преглед на оксидативния стрес при болестта на Алцхаймер, Greenough и сътр. (2013) установяват, че Hcy, ROS, оксидативното увреждане и нивата на желязо в депата са взаимносвързани. Плазмените нива на Hcy положително корелират с концентрацията на циркулиращо желязо и

отлагането на желязо в артериалните плаки. Тези публикации потвърждават хипотезата за връзка между желязо и ССЗ, с участието на хомоцистеина.

Необходими са по-задълбочени изследвания за установяване на етиологичната роля на хиперхомоцистеинемията в риска от ССЗ, поради факта че намаляването на нивата на Hcy не води до редуциране на риска от ССЗ. Brattström и Wilcken (2000) предполагат, че антиоксидантната терапия би могла да намали Hcy-зависимото оксидативно увреждане на съдовата система.

Асиметричният диметиларгинин (ADMA) е естествен продукт на обмяната на веществата в кръвната плазма и урината. Аналог е на L-аргининът, който е есенциална аминокиселина за организма. Вътреклетъчният синтез на NO е тясно свързан с влизането на извънклетъчния аргинин (Raptis, V et al., 2013). От него се получава азотен оксид в реакция, катализирана от три различни изоформи на NO синтазата. Пътят на превръщане на L-аргинин/азотен оксид оказва влияние върху диференциацията на ендотелните прогениторни клетки и извънклетъчната ADMA е антагонист на аргинин на ниво транспортер (Raptis, V et al., 2013). ADMA е важен инхибитор, който се конкурира с NO синтазите и компрометира NO синтеза. Повишени нива на ADMA инхибират NO синтез и следователно могат да увредят ендотелната функция и по този начин да насърчат развитието на атеросклероза (Sibal, L et al., 2010). За разлика от ADMA неговият региоизомер – симетричният диметиларгинин (SDMA), не инхибира NO синтаза (Raptis, V et al., 2013). При нарушена ендотелна функция ADMA е фактор в развитието на атеросклероза. Приема се, че ADMA и NO играят ключова роля в ендотелната дисфункция, особено в първата стъпка от развитието на атеросклерозата (Bouras, G et al., 2013).

Данните от клинични и експериментални проучвания показват, че увеличаването (натрупването) на ADMA допринася за намалено производство на NO в различни болестни под-

групи, и е свързано с ендотелна дисфункция (Bouras, G et al., 2013). ADMA индуцира ендотелна дисфункция при животински модели и при хора. Тя играе важна роля в регулирането на съдовия тонус, като действа като ендегенен инхибитор на NO синтез. Нивата на ADMA корелират отрицателно с ендотел-зависима вазодилатация (Sibal, L et al., 2010).

Връзката на ADMA с обмяната на липиди показва, че приемът на свободни мастни киселини може да промени серумните нива. Концентрацията на ADMA се повишава при хиперхолестеролемия, което води до ендотелна дисфункция и атеросклероза (Sibal, L et al., 2010). Когато зайци са били поставени на диета, обогатена с 1% холестерол, нивата на ADMA се увеличили в рамките на 4 седмици от хранителна интервенция в сравнение с контролните животни.

Няколко скорошни изследвания са предоставили доказателства в подкрепа на патофизиологичната роля на ADMA в патогенезата на съдовата дисфункция и сърдечно-съдовите заболявания. ADMA действа като медиатор на оксидативния стрес чрез инхибиране на HOC и по този начин увеличава експресията. От друга страна, възпалението активира протеин аргинин метилтрансфераза и инхибира dimethylaminohydrolases dimethylarginine и води до повишени нива на диметиларгинин. Мишки с генно и химически повишени нива на ADMA показват бързо увеличение на системното съдово съпротивление и на артериалното налягане, докато мишки с ниски нива ADMA показват понижение на тези параметри. В изследването е доказано, че комбинацията от висока ADMA и нисък NO може да насърчава васкуларно възпаление, окисление на липопротеини с ниска плътност, клетъчна пролиферация на гладките мускулни клетки, ендотелна клетъчна апоптоза, генериране на свободни радикали и адхезия и агрегация на тромбоцитите (Willeit, P et al., 2015).

Рисковите фактори за когнитивна съдова дисфункция (КСД) са същите както рисковите фактори за възникване на мозъчносъдова болест. Ранното идентифициране на

лицата с по-висок риск от КСД е важно за развитието на ефективни превантивни стратегии. Класическите съдови рискови фактори, маркерите на възпалението и ендотелна дисфункция прогнозираят ниско изпълнение в няколко от когнитивните домейни. ADMA показва дисоциация в когнитивния профил, включващ вербална памет. Тези открития предполагат, че възпалението и ендотелната дисфункция могат да играят роля в преварителните когнитивни етапи от обезценка (Miralbell, J et al., 2013).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроничната бъбречна недостатъчност е свързана със сърдечно-съдови рискови фактори и в крайна сметка води до увеличаване на сърдечно-съдовите събития и смъртност (Karohl C. et al., 2012). Послед-

ните проучвания показват, че ХББ може да бъде независим рисков фактор за ССЗ, като дори и в ранните етапи на хроничното бъбречно заболяване се повишава рискът от сърдечно-съдови заболявания (Said D et al., 2014). Рискът от фатални и нефатални сърдечно-съдови инциденти е пряко свързан с бъбречно заболяване и се повишава значително. За да се предотвратят възможно най-рано сърдечно-съдови заболявания, от съществено значение е субклиничното изследване за каротидна атеросклероза с помощта на комбинация от нови, ранни показатели за настъпващите промени при ХББ.

Благодарности

Този проект е осъществен с финансовата помощ на СМН при МУ – София – ДОГОВОР № Д-235 / 24.07.2017 г.

Библиография

1. Matsushita K, Van der Velde M, Astor BC et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium: Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: A collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:2073-2081.
2. Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385:117-171.
3. Collins AJ, Kasiske B, Herzog C et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2004 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am. J. Kidney Dis*. 2005;45(Suppl 1), A5-7.
4. Ene-Iordache B, Perico N, Bikbov B, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study. *Lancet Glob Health*. 2016;4:e307-19.
5. De Nicola L, Donfrancesco C, Minutolo R et al. Prevalence and cardiovascular risk profile of chronic kidney disease in Italy: results of the 2008-12 National Health Examination Survey. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:806-14.
6. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease *Kidney International Supplements* 2013;3:136-150.
7. Said S, Hernandez GT. The link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *J Nephropathol*. 2014;3:99-104.
8. Rebholz CM, Anderson CA, Grams ME et al. Relationship of the American Heart Association's Impact Goals (Life's Simple 7) With Risk of Chronic Kidney Disease: Results From the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(4).
9. Tonelli M, Karumanchi SA, Thadhani R. Epidemiology and Mechanisms of Uremia-Related Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2016;133:518-36.
10. Ustundag S, Yilmaz G, Sevinc C et al. Carotid intima media thickness is independently associated with urinary sodium excretion in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail*. 2015;37:1285-92.
11. Campean V, Neureiter D, Varga I et al. Atherosclerosis and vascular calcification in chronic renal failure. *Kidney Blood Press Res*. 2005;28:280-289.
12. Chillon JM, Massy ZA, Stengel B et al. Neurological complications in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:1606-14.
13. Banach M, Rysz J. Current problems in hypertension and nephrology. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11:2575-2578.
14. Barylski M, Malyszko J, Rysz J et al. Lipids, blood pressure, kidney – what was new in 2011? *Arch Med Sci*. 2011;7:1055-1066.
15. Gluba A, Mikhailidis DP, Lip GY et al. Metabolic syndrome and renal disease. *Int J Cardiol*. 2013;164:141-50.
16. Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko H et al. Markers of kidney function in the elderly in relation to the new CKD-EPI formula for estimation of glomerular filtration rate. *Arch Med Sci*. 2011;7:658-664.

17. Menon V, Sarnak MJ. The epidemiology of chronic kidney disease stages 1 to 4 and cardiovascular disease: a high-risk combination. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:223-32.
18. Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a cardiovascular and renal risk factor on the move. *J. Hypertens.* 2006;24:611-619.
19. Gorin Y. The Kidney: An Organ in the Front Line of Oxidative Stress-Associated Pathologies. *Antioxid Redox Signal.* 2016;25:639-641.
20. Modaresi A, Nafar M, Sahraei Z. Oxidative stress in chronic kidney disease. *Iran J Kidney Dis.* 2015;9:165-79.
21. Sung CC, Hsu YC, Chen CC. Oxidative stress and nucleic acid oxidation in patients with chronic kidney disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2013;301-982.
22. Spoto B, Benedetto FA, Testa A et al. Atherosclerosis and the Glu298Asp polymorphism of the eNOS gene in white patients with end-stage renal disease. *Am J Hypertens.* 2005;18:1549-1555.
23. Паскалев Е. Бъбречна трансплантация и сърдечни заболявания. *Мед. преглед.* 2004;1:10-14.
24. Levey AS, Beto JA, Coronado BE et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National kidney foundation task force on cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:853-906.
25. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: A pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1307-1315.
26. Balla S, Nusair MB, Alpert MA. Risk factors for atherosclerosis in patients with chronic kidney disease: recognition and management. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13:192-9.
27. Luke RG. Chronic renal failure-a vasculopathic state. *N Engl J Med.* 1998;339: 841-843.
28. Kissinger G, Hoppichler F. Prevalence of increasing carotid artery atherosclerosis in chronic renal failure: an ultrasonographic study. *Hypertonie.* 2003;12:27-32.
29. Nanayakkara PW, Teerlink T, Stehouwer CD et al. Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentration is independently associated with carotid intima-media thickness and plasma soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) concentration in patients with mild-to-moderate renal failure. *Kidney Int.* 2005;68:2230-6.
30. Rahn KH, Barenbrock M, Hausberg M et al. Vessel wall alterations in patients with renal failure. *Hypertens Res.* 2000;23:3-6.
31. Leoncini G, Viazzi F, Parodi D et al. Mild renal dysfunction and subclinical cardiovascular damage in primary hypertension. *Hypertension.* 2003;42:14-18.
32. Shoji T, Emoto M, Tabata T et al. Advanced atherosclerosis in predialysis patients with chronic renal failure. *Kidney Int.* 2002;61:2187-92.
33. Pontremoli R, Ravera M, Bezante GP et al. Left ventricular geometry and function in patients with essential hypertension and micro-albuminuria. *J Hypertens.* 1999;17:993-1000.
34. Fathi R, Isbel N, Short L et al. The effect of long-term aggressive lipid lowering on ischemic and atherosclerotic burden in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:45-52.
35. Janda K, Krzanowski M, Gajda M et al. Cardiovascular risk in chronic kidney disease patients: intima-media thickness predicts the incidence and severity of histologically assessed medial calcification in radial arteries. *BMC Nephrol.* 2015;16:78.
36. Shimizu M, Furusyo N, Mitsumoto F et al. Subclinical carotid atherosclerosis and triglycerides predict the incidence of chronic kidney disease in the Japanese general population: results from the Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS). *Atherosclerosis.* 2015;238:207-12.
37. Ohara T, Kokubo Y, Toyoda K et al. Impact of chronic kidney disease on carotid atherosclerosis according to blood pressure category: the Suita study. *Stroke.* 2013;44:3537-9.
38. Szarejko-Paradowska A, Gluba-Brzózka A, Pietruszyński R et al. Assessment of the relationship between selected cardiovascular risk factors and the indices of intima-media thickness and coronary artery calcium score in various stages of chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2015;47:2003-12.
39. Matsushita K, Sang Y, Ballew SH et al. Subclinical atherosclerosis measures for cardiovascular prediction in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:439-47.
40. Nakade Y, Toyama T, Furuichi K et al. Impact of kidney function and urinary protein excretion on intima-media thickness in Japanese patients with type 2 diabetes. *Clin Exp Nephrol.* 2015;19:909-17.
41. Hinderliter A, Padilla RL, Gillespie BW et al. Association of carotid intima-media thickness with cardiovascular risk factors and patient outcomes in advanced chronic kidney disease: the RRI-CKD study. *Clin Nephrol.* 2015;84:10-20.
42. Pang Y, Sang Y, Ballew SH et al. Carotid Intima-Media Thickness and Incident ESRD: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:1197-205.
43. Friedman AN, Bostom AG, Selhub J et al. The kidney and homocysteine metabolism. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:2181-2189.
44. Massy ZA, Ceballos I, Chadeaux-Vekemans B et al. Homocyst(e)ine, oxidative stress, and endothelium function in uremic patients. *Kidney Int.* 2001;59 (S78):S243-S245.
45. Dodget JE, Okano M, Dick F et al. Inactivation of Dnmt3b in mouse embryonic fibroblasts results in DNA hypomethylation, chromosomal instability, and spontaneous immortalization. *J Biol Chem.* 2005;280:17986-17991.
46. Ostrakhovitch EA, Tabibzadeh S. Homocysteine in Chronic Kidney Disease. *Adv Clin Chem.* 2015;72:77-106.
47. Leskinen Y, Lehtimäki T, Loimaala A et al. Carotid atherosclerosis in chronic renal failure-the central role of increased plaque burden. *Atherosclerosis.* 2003;171:295-302.
48. Андреев, Е., Е. Паскалев, А. Цончева и др. Влияние на бъбречната функция върху плазмените нива на аминокиселината хомоцистеин при пациенти с трансплантиран бъбрек. *Нефрол. Хемодиал. Трансплант.* 2002;1-4:77-80.

49. Bostom AG, Culleton B. F. Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999;10:891-900.
50. Francis ME, Eggers PW, Hostetter TH et al. Association between serum homocysteine and markers of impaired kidney function in adults in the United States. *Kidney Int.* 2004;66:303-12.
51. Jakovljevic B, Gasic B, Kovacevic P et al. Homocystein as a risk factor for developing complications in chronic renal failure. *Mater Sociomed.* 2015;27:95-8.
52. Karohl C, Raggi P. Approach to cardiovascular disease prevention in patients with chronic kidney disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2012;14:391-413.
53. Sullivan JL. Iron and the sex difference in heart disease risk. *Lancet.* 1981;1:1293-1294.
54. Tuomainen TP, Loft S, Nyyssonen K et al. Body iron is a contributor to oxidative damage of DNA. *Free Radic Res.* 2007;41:324-328.
55. Lapenna D, Pierdomenico SD, Ciofani G et al. Association of body iron stores with low molecular weight iron and oxidant damage of human atherosclerotic plaques. *Free Radic Biol Med.* 2007;42:492-498.
56. Engberink MF, Geleijnse JM, Durga J et al. Blood donation, body iron status and carotid intima-media thickness. *Atherosclerosis.* 2008;196:856-862.
57. Pfeffer K, den Heijer M, Holewijn S et al. The effect of frequent whole blood donation on ferritin, hepcidin, and subclinical atherosclerosis. *Transfusion.* 2013;53:1468-1474.
58. Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood.* 2011;117:4425-4433.
59. Kroot JJ, Tjalsma H, Fleming RE, Swinkels DW. Hepcidin in human iron disorders: diagnostic implications. *Clin Chem.* 2011;57:1650-1669.
60. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1823:1434-1443.
61. Fleming RE, Ponka P. Iron overload in human disease. *N Engl J Med.* 2012;366:348-359.
62. Sullivan JL. Iron in arterial plaque: modifiable risk factor for atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1790:718-723.
63. Finn AV, Nakano M, Polavarapu R et al. Hemoglobin directs macrophage differentiation and prevents foam cell formation in human atherosclerotic plaques. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:166-177.
64. Rundek T, Brook RD, Spence JD. Letter by Rundek et al regarding article, "Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis". *Circulation.* 2007;116:e317; author reply e318.
65. Valenti L, Dongiovanni P, Motta BM et al. Serum hepcidin and macrophage iron correlate with MCP-1 release and vascular damage in patients with metabolic syndrome alterations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:683-690.
66. Valenti L, Swinkels DW, Burdick L et al. Serum ferritin levels are associated with vascular damage in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21:568-575.
67. Aigner E, Theurl I, Theurl M et al. Pathways underlying iron accumulation in human nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:1374-1383.
68. Sullivan JL. Do hemochromatosis mutations protect against iron-mediated atherogenesis? *Circ Cardiovasc Genet.* 2009;2:652-657.
69. Shalev H, Kapelushnik J, Moser A et al. Hypcholesterolemia in chronic anemias with increased erythropoietic activity. *Am J Hematol.* 2007;82:199-202.
70. Nemeth E. Hepcidin in beta-thalassemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1202:31-35.
71. Finkelstein, J.D. Methionine metabolism in mammals. *J Nutr Biochem.* 1990, 1, 228-237.
72. McCully, K.S. Homocystinuria, arteriosclerosis, methylmalonic aciduria, and methyltransferase deficiency: A key case revisited. *Nutr Rev.* 1992, 50, 7-12.
73. Clarke, R., Daly, L., Robinson, K et al. Hyperhomocysteinemia: An independent risk factor for vascular disease. *N. Engl. J. Med.* 1991, 324, 1149-1155.
74. Yang, H.-T., Lee, M., Hong, K.-S. et al. Efficacy of folic acid supplementation in cardiovascular disease prevention: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Int. Med.* 2012, 23, 745-754.
75. Holvoet, P., Collen, D. Oxidized lipoproteins in atherosclerosis and thrombosis. *FASEB J.* 1994, 8, 1279-1284.
76. Lapice, E., Masulli, M., Vaccaro, O. Iron deficiency and cardiovascular disease: An updated review of the evidence. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2013, 15, 358, doi:10.1007/s11883-013-0358-0.
77. Hsu, H.-S., Li, C.-I., Liu, C.-S. Lin et al. Iron deficiency is associated with increased risk for cardiovascular disease and all-cause mortality in the elderly living in long-term care facilities. *Nutrition* 2013, 29, 737-743.
78. Zheng, H., Huang, X., Zhang, Q., Katz, S.D. Iron sucrose augments homocysteine-induced endothelial dysfunction in normal subjects. *Kidney Int.* 2006, 69, 679-684.
79. Mattioli, A.V., Benetti, L., Zennaro, M. et al. Acute myocardial infarction in young patients: Nutritional status and biochemical factors. *Int. J. Cardiol.* 2005, 101, 185-190.
80. Schiepers, O.J.G., Durga, J. Response to Baggott and Tamura: Serum iron parameters and plasma total homocysteine concentrations. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2011, 66A, 657-658.
81. Lioupis, C., Barbatis, C., Drougou, A et al. Association of heptoglobin genotype and common cardiovascular risk factors with the amount of iron in atherosclerotic carotid plaques. *Atherosclerosis* 2011, 216, 131-138.
82. Peña-Duque, M.A., Baños-González, M.A., Valente-Acosta, B et al. Homocysteine is related to aortic mineralization in patients with ischemic heart disease. *J. Atheroscl. Thromb.* 2012, 19, 292-297.

83. Pinková, K., Chrástínová, L., Suttar, J. et al. Plasma levels of amino thiols, nitrite, nitrate, and malondialdehyde in myelodysplastic syndromes in the context of clinical outcomes and as a consequence of iron overload. *Oxid. Med. Cell. Long.* 2014, doi:10.1155/2014/416028.
84. Greenough, M.A., Camakaris, J., Bush, A.I. Metal dyshomeostasis and oxidative stress in Alzheimer's disease. *Neurochem. Int.* 2013, 62, 540-555.
85. Brattström, L., Wilcken, D.E.L. Homocysteine and cardiovascular disease: Cause or effect? *Am. J. Clin. Nutr.* 2000, 72, 315-323.
86. Raptis, V., S. Kapoulas, D. Grekas. Role of asymmetrical dimethylarginine in the progression of renal disease. *Nephrology (Carlton)*. 18,2013,11-21.
87. Sibal, L., Agarwal S.C., Home P.D. et al. The Role of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rev.* 6,2010,82-90.
88. Bouras, G., S. Deftereos, D. Tousoulis et al. Asymmetric Dimethylarginine (ADMA): a promising biomarker for cardiovascular disease? *Curr Top Med Chem.* 13, 2013,180-200.
89. Willeit, P., D.F. Freitag, J.A. Akanen, et al. Asymmetric dimethylarginine and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 22 prospective studies. *J Am Heart Assoc.* 4,2015,e001833.
90. Miralbell, J., E. López-Cancio, J. López-Oloriz, et al. Cognitive patterns in relation to biomarkers of cerebrovascular disease and vascular risk factors. *Cerebrovasc Dis.* 13,2013,36,98-105.

Адрес за кореспонденция

Д-р Виктор Манолов
 Катедра по клинична лаборатория
 и клинична имунология
 ул. „Св. Георги Софийски“ 1
 1431 София
 тел. +359 2 9230 928
 e-mail: victhedoc4@abv.bg

Corresponding author

Victor Manolov, MD
 Department of Clinical Laboratory
 and Clinical Immunology
 Sv. Georgi Sofiiski Str. 1
 Bg – 1431 Sofia
 phone +359 2 9230 928
 e-mail: victhedoc4@abv.bg

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ

Общи изисквания:

Изискванията към авторите на сп. „Съвременна медицина“ са съобразени с „Единните изисквания към ръкописите, представяни на биомедицинските списания: писане и редакция на биомедицинска публикация“, предложени през 2007 г. от международен комитет от редактори на медицински списания. (www.ICMJE.org). Приемат се за печат материали, които не са публикувани в писмен или електронен вид и не са дадени за печат в друго издание. Прилага се декларация (www.medunion-bg.org/subpagesspisanie.aspx?id=2). Всички съавтори следва да удостоверяват съгласието си за публикация на предлагания материал. Авторът, посочен за контакт, е задължен да съгласува с всички съавтори препоръките за корекции. Авторите носят отговорност за съдържанието на публикациите. Представените материали и описанията в тях изследвания следва да съответстват на утвърдените етични стандарти относно провеждането на клинични и/или експериментални проучвания с хора и опитни животни. Не трябва да се упоменават пациенти с техните имена, инициали или снимков материал, на който могат да бъдат разпознати. Предложените материали се публикуват след одобряване и рецензиране от Редакционната колегия.

Технически изисквания:

Материалите се представят в електронен вид (e-mail, CD или USB-флаш, написани с името на първия автор и заглавието).

- За оригинална статия и кратко съобщение: **ВЪВЕДЕНИЕ, ЦЕЛ, МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ, РЕЗУЛТАТИ, ОБСЪЖДАНЕ, ИЗВОДИ;**
- Обзорите започват с **ВЪВЕДЕНИЕ**, а останалата част от текста се разделя структурно по преценка на авторите;
- **РЕЗЮМЕТАТА** към оригиналните статии, кратките съобщения и обзорите повтарят съответната структура;

Материалът е с включени заглавия, автори и работно място, резюмета, ключови думи, адрес за контакти (всичко дотук на български и английски език), текст и библиография.

Публикувани материали в рубриките:	Максимален обем страници:
Оригинални статии	12
Обзори	15
Кратки съобщения	5
Форум (писма до редакцията)	1

- **Заглавие** – без съкращения;
- **Автори** – фамилия и инициали на името. При автори, работещи на различни места, се използват цифрови индекси, поставени след фамилията на съответния автор и пред наименованието на местоработата му (нов ред);
- **Резюме** – до 300 думи, обобщаващо най-същественото в оригиналната статия, обзора или краткото съобщение;
- **Ключови думи** – до 7-8, на български и на английски език;
- **Адрес за контакти** – име, пощенски адрес, телефонен номер и e-mail адрес (по желание) на отговорния автор;
- **Основен текст** – на български език. Желателно е да се избягват чуждиците, когато е възможно. Допуска се използването на общоприети съкращения, които следват цялостното наименование – там, където то се появява за първи път. Библиографските източници се цитират в края на съответното изречение, с поредния номер от библиографията, изписан в кръгли скоби. Мерните единици следва да са в системата SI.
- Илюстрациите включват таблици, схеми, формули (Power Point или Word), фигури, снимки JPEG или PDF формат;

- **Библиография** – изписване на оригиналния език и подреждане според последователността на цитиране на източника в текста. За цитираната литература на български език се изброяват всички автори, а за тези на латиница – трима, следвани от et al. Препоръчително е цитиране на българските автори, работили в съответната област, и броят цитирани източници за обзорните материали да е между 30 и 60.
- **Статии от списание:** Автор(и). Заглавие на статията. Заглавие на списанието (съкратено по Index Medicus), година, том (volumen), номер на книжката (брой) в скоби, страници (от-до). *Пример:* Yakub YN, Freedman RB, Pabico RC. Renal transplantation in systemic lupus erythematosus. Nephron, 1981, 27(1), 197-201.
- **Публикации от сборник:** Автор(и). Заглавие. В: (за латиница In:) Заглавие на сборника. Поредност на изданието, редактори. Местоиздаване (град), издателство, година на издаването, страници (от-до). *Пример:* Wilkinson AH. Evaluation of the transplant recipient. In: Handbook of Kidney Transplantation. 2nd ed. G. M. Danovitch (Ed.). Boston, Little, Brown and Co., 1996, 109-122.
- **Книги:** Автор(и). Заглавие. Местоиздаване (град), издателство, година на издаването, страници (от-до). *Пример:* Шейтанов Й. Системни васкулити. С., ЦИМ, 1997, 8-11.
- **Благодарности** – в края на материала авторите могат да изкажат благодарност към лица или институции, които са допринесли интелектуално или са оказали техническа, материална или финансова помощ.

Статистическа обработка:

- Статистическите методи трябва да се описват достатъчно подробно, така че информираният читател, който има достъп до оригиналните данни, да може да провери представените резултати.
- Резултатите трябва да се представят количествено (когато е възможно) чрез подходящи индикатори за грешката на измерване или неопределеност (например доверителни интервали).
- Да се избягва използването единствено на r-стойности при проверката на хипотези, тъй като този подход не дава достатъчно количествена информация. Желателно е да се посочват точните r-стойности, заедно с подходящите доверителни интервали.
- Трябва да се посочва точно целевата популация, за която ще се отнасят изводите, както и критериите за подбор на участниците в експеримента. В този случай трябва да се посочи и начинът на рандомизация. Броят на измерванията (обемът на извадката) задължително се посочва и се обосновава начинът на изчисляването.
- Цитират се стандартни източници на подобни проучвания и статистическият анализ.
- Трябва да се посочат статистическите програми, с които е извършен анализът.
- При обобщаването на данните в раздел „Резултати“ трябва да се посочват и статистическите методи, използвани при анализа.
- Броят на таблиците и графиките да се ограничава до необходимия за списанието и аргументирането на резултатите.
- Да се избягва дублирането на информация (едни и същи данни, представени като таблица и фигура; в текста и в илюстрация; с повече от един тип анализ).
- Да се дефинират еднозначно използваните статистически термини, съкращения, символи.

Препоръчително е авторите (поне един от колектива) да подкрепят списанието чрез годишен абонамент в редакцията.



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

ул. "Св. Г. Софийски" 1, 1431 София
http://www.medun.acad.bg/cmb_html/CML_redakcionno-izdatelski-otdel.html

Периодични издания, реферирани в чужди БД

Заглавие	Обработка се във:	Уеб страница
1. Acta Medica Bulgarica (на англ. език)	- Scopus - CABI: Global Health Database - EMBASE Excerpta Medica - Sciendo	https://content.sciendo.com/view/journals/amb/amb-overview.xml
2. Медицински преглед (международна редколегия)	- CABI: Global Health Database - EBSCO	http://www.medun.acad.bg/cmb_html/mpreg/index_bg.html
3. Обща медицина (международна редколегия)	- Scopus - EMBASE Excerpta Medica - EBSCO	http://www.medun.acad.bg/cmb_html/Obsta_Medicina/index.htm
4. Сестринско дело	- CABI: Global Health Database	http://www.medun.acad.bg/cmb_html/Sestrinsko_delo/index.html
5. Сърдечно-съдови заболявания (международна редколегия)	- CABI: Global Health Database - EBSCO	http://www.medun.acad.bg/cmb_html/SSZ/index.htm

ОТ СПИСАНИЯТА НА Дружествата, издавани от ЦМБ:

- Българска кардиология – EMBASE/Excerpta Medica
- Нефрология, диализа и трансплантация – EMBASE/Excerpta Medica, Scopus
- Ревматология – EMBASE/Excerpta Medica, Scopus



**ИЗИСКВАНИЯ ЗА ИЗГОТВЯНЕ НА ЦИТАТНА СПРАВКА
в ОТДЕЛ „КОМПЛЕКСНО ИНФОРМАЦИОННО ОСИГУРЯВАНЕ”**

- ♦ Трите имена на автора и областта, в която работи.
- ♦ Пълен и точен списък на авторските научни публикации, излезли от печат в български и чужди източници.
- ♦ Под научна публикация се разбира само научен труд, отпечатан в периодични научни списания или научни тематични сборници, самостоятелни или колективни научни студии и монографии, посочени с точни библиографски данни, вкл. страници.
- ♦ Търсенето се извършва по първи автор в базите данни БМЛ, Scopus и Web of Knowledge.
- ♦ Срокът за извършване на цитатна справка е най-малко 15 работни дни от предоставяне на списъка с авторските статии.
- ♦ Цитатните справки се заплащат според действащите тарифи на ЦМБ.

ЗА КОНТАКТИ И ИНФОРМАЦИЯ

☎ 02 952-62-60, ФАКС: 02 851-82-65, 02 92301/в. 534
E-mail: ninka_1959@abv.bg

MILURIT®

Таблетки Allopurinol 100mg x 30 броя

Нужната стъпка във вярната посока!

Препоръка за лечение на
подагра на European League
Against Rheumatism (EULAR):
**Алопуринол трябва да бъде
първата линия
на урат-понижаващата терапия¹**

IAL-8912/26.02.2016
BG 16 MIL 001 – PA

Лекарствен продукт по лекарско предписание. Дата на последно одобрена КХП на продукта - 10.03.2015.

Моля, преди да предпишете Milurit, прочетете кратката характеристика на продукта.
Литература: 1.Sivera F, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of abroad panel of rheumatologists in the 3e initiative; *Ann Rheum Dis* 2013;0:1-8. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203325

За пълна информация: **ТП ЕГИС Фармасютикълс**
София 1113
ул. „Александър Жендов“ 6, ет. 6
тел./факс: 02/987 60 40
www.egis.bg

