

Съвременна Медицина

Modern
medicine

LXI 2/2017



Съюз на българските медицински специалисти

2/2017

LXI



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
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

- В. Манолов, Д. Йонова, Б. Богов, Ю. Петрова, В. Василев, Е. Възлов, И. Георгиева, И. Трендафилов, В. Папазов, К. Цачев
Хелпидин, селен и супероксид дисмутаза при оксидативен стрес и пациенти на хемодиализа 3
- Е. Тилкиан, Е. Кумчев, В. Минкова
Имуноглобулин А нефропатия при пациенти в напреднала и старческа възраст – диагноза, терапия и клинични резултати 12
- А. З. Кръстева
Промени в устната кухина в рутинната дентална практика, свързани с дефицит на фактори на еритропоезата – лабораторно-диагностичен панел 16
- А. Чешмеджиева, Ст. Колев, Е. Насева, Р. Коларов
Използване на богата на тромбоцити плазма при лечение на пародонтални костни дефекти и при поставяне на импланти 23
- Т. Веков, Ж. Колев
Модел за референтно ценообразуване на целевите онкологични терапии за лечение на авансирал/метастазен бъбречно-клетъчен карцином, основано на сравнителна оценка на здравните технологии в България, 2017 г. 29

Клинични случаи

- Б. Богов, М. Николова, Р. Кръстева, М. Любомирова, М. Христова, Е. Найденова, Д. Стоянов
Нефрозен синдром при пациент с болестта на Кастелман 37
- А. Чешмеджиева, С. Начев, Р. Коларов, Ст. Колев
Нашият опит с извънредно рядко срещана форма на импактирани „целуващи се молари“ 46
- Е. Тилкиан, И. Здравкова, Е. Кумчев, Е. Чонова, Й. Рончев
Терапия с Такролимус по време на бременност при олигоимунен полипленгломерулонефрит 51

Обзори

- Р. Иванова, З. Кунева, А. Гатева, З. Каменов, Д. Василев
Ехокардиографска оценка на субклиничната левокамерна диастолна дисфункция при пациенти с диабет и предиабет – клинично приложение 55

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

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

- V. Manolov, D. Yonova, B. Bogov, J. Petrova, V. Vasilev, E. Vazlov, I. Georgieva,
I. Trenadifilov, V. Papazov, K. Tzachev
*Hepcidin, plasma selenium and superoxide dismutase to oxidative stress in patients
on hemodialysis*..... 3
- E. Tilkiyan, E. Kumchev, V. Minkova
Immunoglobulin A nephropathy in elderly patients – diagnosis, therapy and clinical results..... 12
- A. Z. Krasteva
*Changes in the oral cavity associated with a deficiency of erythropoietic factors in patients
from routine dental practice – laboratory-diagnostic panel*..... 16
- A. Cheshmedzhieva, St. Kolev, E. Naseva, R. Kolarov
*Application of platelet rich plasma for treatment of periodontal bone defects and for
placement of dental implants*..... 23
- T. Vekov, Zh. Kolev
*Model for referral reimbursement of the targeted drug therapies for treatment of advanced/
metastatic renal cell carcinoma, based on the comparison of health technology assessments
in Bulgaria, 2017* 29

Clinical cases

- B. Bogov, M. Nikolova, R. Krasteva, M. Lyubomirova, M. Hristova, E. Naidenova,
D. Stoianov
Nephrotic syndrome in a male patient with Castelman's disease 37
- A. Cheshmedzhieva, S. Nachev, R. Kolarov, St. Kolev
Our experience with an extremely rare condition of impacted "Kissing Molars" 46
- E. Tilkiyan, I. Zdravkova, E. Kumchev, E. Chonova, Y. Ronchev
Tacrolimus therapy during pregnancy in pauci-immune crescentic glomerulonephritis 51

Survey

- R. Ivanova, Z. Kuneva, A. Gateva, Z. Kamenov, D. Vasilev
*Echocardiographic evaluation of subclinical left ventricular diastolic dysfunction
in patients with diabetes and prediabetes-clinical implication* 55

To your attention

- Requirements to authors*..... 63

Editorial address:

UNION OF MEDICAL SPECIALISTS IN BULGARIA

1, Sv. G. Sofiysky, Sofia 1431 Bulgaria

СЪВРЕМЕННА МЕДИЦИНА 2/2017



Централна медицинска библиотека, МУ – София

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

Страниране: Д. Александрова

Печат: j-point plus

ХЕПСИДИН, СЕЛЕН И СУПЕРОКСИД ДИСМУТАЗА ПРИ ОКСИДАТИВЕН СТРЕС И ПАЦИЕНТИ НА ХЕМОДИАЛИЗА

В. Манолов¹, Д. Йонова², Б. Богов³, Ю. Петрова⁴, В. Василев¹, Е. Възелов²,
И. Георгиева², И. Трендафилов², В. Папазов², К. Цачев¹

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

²Клиничен център по диализа, Клиника по диализно лечение,
УМБАЛ „Александровска“, МУ – София

³Клиника по нефрология, УМБАЛ „Александровска“ – София

⁴Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска“ – София

Резюме. Хроничните бъбречни заболявания (ХБЗ) се характеризират с комплекс от изменения в клетъчния метаболизъм, водещи до оксидативен стрес (ОС), т.е. повишена продукция на оксидативни радикали (ОР), които могат да играят ключова роля за редица клинични усложнения при тази патология. Микроелементите селен (Se), мед (Cu) и цинк (Zn) играят основна роля в антиоксидантната защитна система. Антиоксидантните ензими са супероксид дисмутази (SOD), каталази (CAT) и глутатион пероксидази (GSH-Px). Проследихме серумните нива на хепсидин, плазмени концентрации на селен и активността на супероксид дисмутаза при 49 пациенти с ХБЗ, на хемодиализа. Пациентите са проследени в УМБАЛ „Александровска“ – Клиника по диализно лечение и Клиника по нефрология. Получените резултати бяха сравнени със съответстваща по пол и възраст контролна група. Серумен хепсидин и активност на SOD бяха определени с помощта на ELISA метод. Плазмена концентрация на селен бе изследвана с помощта на AAS (Perkin-Elmer). На всички участници бяха определяни ПКК (хематологичен анализатор ADVIA 2120, Siemens Healthcare) и биохимични показатели (автоматичен анализатор Dimension RxL MAX, Siemens Healthcare). Серумните нива на желязо и ТЖСК бяха определяни чрез AAS (Perkin-Elmer). За статистическа обработка на получените резултати използвахме Student's paired t-test и Pearson's correlation. Установихме статистически значимо по-високи серумни нива на хепсидин при пациенти с ХБЗ, на хронична диализа ($356.6 \mu\text{g/L} \pm 52.5 \mu\text{g/L}$) спрямо контролната група ($19.4 \mu\text{g/L} \pm 2.7 \mu\text{g/L}$; $P < 0.001$). Плазмените нива на селен и активността на SOD бяха понижени при пациентите с ХБЗ, на хронична диализа ($422.6 \text{ nmol/L} \pm 51.1 \text{ nmol/L}$; $45.3 \mu\text{g/mL} \pm 6.8 \mu\text{g/mL}$) спрямо контролната група ($847.5 \text{ nmol/L} \pm 75.4 \text{ nmol/L}$; $101.6 \mu\text{g/mL} \pm 10.9 \mu\text{g/mL}$; $P < 0.001$). Анемичният синдром и оксидативният стрес са безспорни патологични състояния, съпътстващи хроничните бъбречни заболявания. При значителна част от болните на диализа се установяват абнормни нива на някои важни микроелементи – Zn, Se, Cu, както и на магнезий и един наскоро открит регулатор на желязната метаболизъм – хепсидин, и между всички изброени състояния са намерени взаимни връзки и влияния.

Ключови думи: оксидативен стрес, анемия, хепсидин, микроелементи, хемодиализа

HEPCIDIN, PLASMA SELENIUM AND SUPEROXIDE DISMUTASE TO OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS

V. Manolov¹, D. Yonova², B. Bogov³, J. Petrova⁴, V. Vasilev¹, E. Vazellov², I. Georgieva²,
I. Trenadifilov², V. Papazov², K. Tzachev¹

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

²Clinical Center of Dialysis, Clinic of Dialysis,

University Hospital „Aleksandrovska“, MU – Sofia

³Clinic of Nephrology, University Hospital „Aleksandrovska“ – Sofia

⁴Clinic of Neurology, University Hospital „Aleksandrovska“ – Sofia

Abstract. Chronic kidney disease (CKD) is characterized by complex changes in cellular metabolism, leading to oxidative stress (OS), increased production of oxidative radicals (OR), which can play a key role in a number of clinical complications of this pathology. Trace elements selenium (Se), copper (Cu) and zinc (Zn) play a

major role in the antioxidant defense system. The antioxidant enzymes are superoxide dismutase (SOD), catalases (CAT) and glutathione peroxidases (GSH-Px). We evaluated serum hepcidin, plasma selenium concentrations and the superoxide dismutase activity in 49 CKD patients on hemodialysis. Patients were monitored at University Hospital "Aleksandrovska" Clinic Dialysis Treatment and Clinic of Nephrology. The results were compared with a matched by sex and age control group. Serum hepcidin and SOD activity were determined by ELISA method. Plasma selenium concentration was examined with the help of AAS (Perkin-Elmer). All participants had determined CBC (using hematology analyzer ADVIA 2120, Siemens Healthcare) and biochemical parameters (on automatic analyzer Dimension RxL MAX, Siemens Healthcare). The serum iron and TIBC levels were determined by AAS (Perkin-Elmer). For statistical analysis of the results we used Student's paired t-test and Pearson's correlation. We found a statistically significant higher serum hepcidin levels in CKD patients, on chronic dialysis ($356.6 \mu\text{g/L} \pm 52.5 \mu\text{g/L}$) compared to the control group ($19.4 \mu\text{g/L} \pm 2.7 \mu\text{g/L}$; $P < 0.001$). Plasma selenium levels and SOD activity were decreased in patients with CKD, on chronic dialysis ($422.6 \text{ nmol/L} \pm 51.1 \text{ nmol/L}$; $45.3 \mu\text{g/mL} \pm 6.8 \mu\text{g/mL}$) compared to the control group ($847.5 \text{ nmol/L} \pm 75.4 \text{ nmol/L}$; $101.6 \mu\text{g/mL} \pm 10.9 \mu\text{g/mL}$; $P < 0.001$). The presence of anemic syndrome and oxidative stress are indisputable pathological conditions accompanying chronic kidney diseases. A significant percentage of patients on dialysis are with abnormal levels of certain important trace elements – Zn, Se, Cu, and magnesium and one recently discovered regulator of iron metabolism – hepcidin, and between all of the following conditions are found interconnections and influences.

Key words: oxidative stress, anemia, hepcidin, trace elements, hemodialysis

ВЪВЕДЕНИЕ

Хроничните бъбречни заболявания (ХБЗ) се характеризират с комплекс от изменения в клетъчния метаболизъм, водещи до оксидативен стрес (ОС), т.е. повишена продукция на оксидативни радикали (ОР), които могат да играят ключова роля за редица клинични усложнения при тази патология. В последните години са събрани значително количество доказателства за ключовата роля на ОР в много фундаментални клетъчни реакции и внушават, че оксидативният стрес може да играе важна роля в патофизиологията на генерализирани заболявания, включващи атеросклероза, ХБЗ, захарен диабет, малигнени заболявания, както и в процеса на стареене (1).

Микроелементите селен (Se), мед (Cu) и цинк (Zn) играят основна роля в антиоксидантната защитна система. Антиоксидантните ензими са супероксид дисмутази (SOD), каталази (CAT) и глутатион пероксидази (GSH-Px). Многобройни проучвания показват, че формирането на микроелемент-съдържащи съединения (главно ензими), а не елементите по същество са

критични за биологичните активности. Микроелементите Se, Cu, и Zn изпълняват антиоксидативни функции чрез протеините, в които те са включени (2).

Se е компонент на около 25 ензима, включително и на GSH-Px семейството, тиоредоксин редуктазите и селенопротеин Р, който осигурява антиоксидантна активност срещу предизвиканото от ОР отключване и развитие на канцерогенеза, както и някои други ензими (3). При здрави хора бъбреците играят важна роля в хомеостазата на няколко микроелемента, включително Se (4). Когато Se се консумира в степен, близка до човешките хранителни нужди, неговите най-високи нива са открити в бъбреците, последвани от черния дроб (5). Селеновото ниво в тъканите зависи от неговия дневен прием и химическата форма, под която е приет. Има оскъдни публикации относно ефекта на селенова суплементация при пациенти с ХБЗ на консервативно и диализно лечение, както и относно влиянието на селеновия дефицит върху образуването и разграждането на червените кръвни клетки и повлияването на анемичния синдром.

Хепсидинът е ключов регулаторен протеин, който контролира чревната абсорбцията на желязо и разпределението му в организма (6). Той е пептиден хормон, който се синтезира в черния дроб в отговор на редица сигнали, включително и нивата на желязо в организма. Хепсидинът функционира чрез свързване и инициализиране на деградация на молекулата на феропортина, единствения известен експортер на желязо. Феропортинът е разположен трансмембранно в дуоденалните ентероцити, макрофаги и хепатоцити. Той регулира трансфера на клетъчното желязо в плазмата от тези клетки (7). Възпалителните цитокини се явяват мощни стимулатори на синтеза на хепсидин и играят основна патогенна роля във функционалния недостиг на желязо при анемия при хронични заболявания (АХЗ). АХЗ е добре позната клинична единица, която често се наблюдава при пациенти с различни заболявания: анемия от инфекция, анемия при злокачествено заболяване, анемия при ревматоиден артрит и анемия при хронично бъбречно заболяване. Хематологичните характеристики на АХЗ се различават от типичната желязо-дефицитна анемия (ЖДА) без възпаление. При ЖДА еритропоезата е стимулирана с поддържане на достатъчно ниво на кислород, като се наблюдават микроцитни и хипохромни червени кръвни клетки. За разлика от нея, АХЗ обикновено е нормохромна и нормоцитна анемия и микроцитоза обикновено няма, освен ако не е наличен едновременно и железен дефицит (7).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проследихме серумните нива на хепсидин, плазмените концентрации на селен и активността на супероксид дисмутаза при 49 пациенти с ХБЗ, на хемодиализа. Пациентите са проследени в УМБАЛ "Александровска" – Клиника по диализано лечение и Клиника по нефрология. Получените резултати бяха сравнени със съответстваща по пол и възраст контролна група.

Серумен хепсидин и активност на SOD бяха определени с помощта на ELISA метод. Плаз-

мена концентрация на селен бе изследвана с помощта на AAS (Perkin-Elmer). На всички участници бяха определяни ПКК (хематологичен анализатор ADVIA 2120, Siemens Healthcare) и биохимични показатели (автоматичен анализатор Dimension RxL MAX, Siemens Healthcare). Серумните нива на желязо и ТЖСК бяха изследвани чрез AAS (Perkin-Elmer). Разтворимите трансферинови рецептори са определени с помощта на нефелометър BN ProSpec (Siemens Healthcare). За статистическа обработка на получените резултати използвахме Student's paired t-test и Pearson's correlation.

Формулярът за събиране на данни за пациент с патологично състояние в обмяната на желязо е изработен от В. Манолов, М. Велизарова и В. Василев, въз основа на препоръките на Скандинавския комитет по референтни стойности (Alström T и сътр., 2009) и собствени съображения. Пациентите с таласемия, включени в проучването, подписаха информирано съгласие, съгласно Декларацията от Хелзинки (Директива 2001/20/ЕО).

РЕЗУЛТАТИ

В табл. 1 са показани демографските показатели на включените пациенти с ХБЗ на диализа.

Таблица 1. Разпределение на изследваните болни с ХБЗ на диализа и нарушения в обмяната на желязото по пол и възраст

Възраст	Пациенти с ХБЗ на диализа	
	Мъже	Жени
Брой	25	24
Минимална възраст (в год.)	35.6	37.8
Максимална възраст (в год.)	51.7	52.4
Средна възраст (в год.)	47.1	42.8

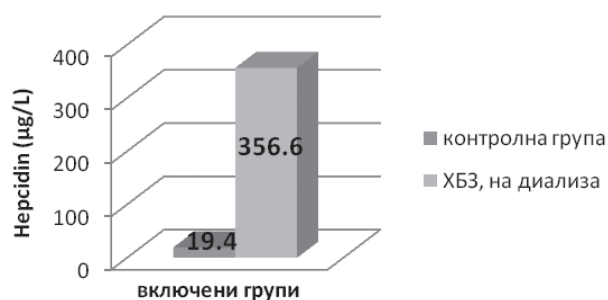
Установихме статистически значимо по-високи серумни нива на хепсидин при пациенти с ХБЗ, на хронична диализа ($356.6 \mu\text{g/L} \pm 52.5 \mu\text{g/L}$) спрямо контролната група ($19.4 \mu\text{g/L} \pm 2.7 \mu\text{g/L}$; $P < 0.001$).

Таблица 2 представя сравнителна оценка на серумната концентрация на хепсидин при здрави лица и пациенти с ХБЗ на диализа.

Таблица 2. Сравнителна оценка на серумната концентрация на хепсидин при здрави доброволци и пациенти с ХБЗ на диализа

Група	Здрави	ХБЗ
n	49	49
$\bar{X}$	19.4 $\mu\text{g/L}$	356.6 $\mu\text{g/L}$
min	5.1 $\mu\text{g/L}$	101.4 $\mu\text{g/L}$
max	25.3 $\mu\text{g/L}$	409.7 $\mu\text{g/L}$

Серумното ниво на хепсидин е статистически значимо повишено при пациенти с ХБЗ, на диализа; $P < 0.001$ (фиг. 1).



Фиг. 1. Схематично представяне на средните серумни хепсидинови концентрации при здрави доброволци и пациенти с ХБЗ на диализа

Плазмените нива на селен и активността на SOD бяха понижени при пациентите с ХБЗ, на хронична диализа ($422.6 \text{ nmol/L} \pm 51.1 \text{ nmol/L}$; $45.3 \mu\text{g/mL} \pm 6.8 \mu\text{g/mL}$) спрямо контролната група ($847.5 \text{ nmol/L} \pm 75.4 \text{ nmol/L}$; $101.6 \mu\text{g/mL} \pm 10.9 \mu\text{g/mL}$; $P < 0.001$).

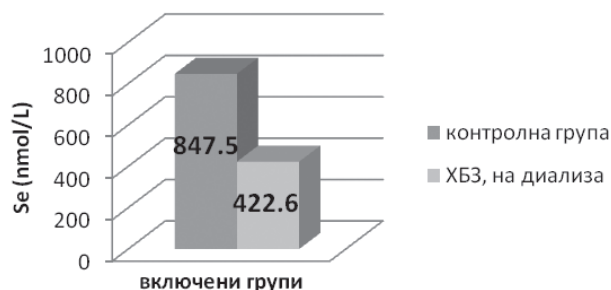
Таблица 3 представя сравнителна оценка на концентрацията на селен (Se) при здрави лица и пациенти с ХБЗ.

Нивото на селен е статистически значимо понижено при пациенти с ХБЗ на диализа, $P < 0.001$ (фиг. 2).

Таблица 4 представя сравнителна оценка на концентрацията на супероксид дисмутаза (SOD) при здрави лица и пациенти с ХБЗ.

Таблица 3. Сравнителна оценка на концентрацията на селен (Se) при здрави доброволци и пациенти с ХБЗ на диализа

Група	Здрави	ХБЗ
n	49	49
$\bar{X}$	847.5 nmol/L	422.6 nmol/L
min	511.1 nmol/L	201.0 nmol/L
max	1099.7 nmol/L	713.0 nmol/L

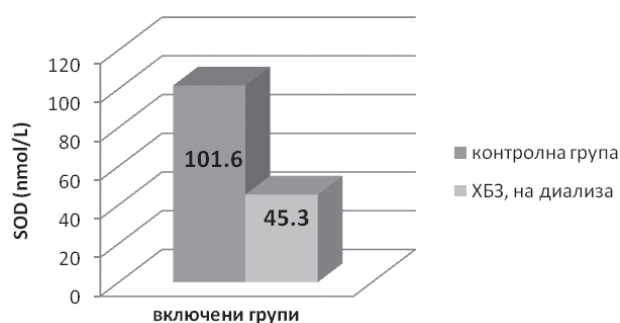


Фиг. 2. Схематично представяне на средните Se концентрации при здрави доброволци и пациенти с ХБЗ, на диализа

Таблица 4. Сравнителна оценка на концентрацията на супероксид дисмутаза (SOD) при здрави доброволци и пациенти с ХБЗ на диализа

Група	Здрави	ХБЗ
n	49	49
$\bar{X}$	101.6 $\mu\text{g/mL}$	45.3 $\mu\text{g/mL}$
min	87.5 $\mu\text{g/mL}$	21.1 $\mu\text{g/mL}$
max	135.9 $\mu\text{g/mL}$	59.9 $\mu\text{g/mL}$

Нивото на супероксид дисмутаза е статистически значимо понижено при пациенти с ХБЗ на диализа, $P < 0.001$ (фиг. 3).



Фиг. 3. Схематично представяне на средните SOD концентрации при здрави доброволци и пациенти с ХБЗ, на диализа

В табл. 5 са представени резултатите от определените хематологични показатели при изследване на здрави доброволци и пациенти с ХБЗ на диализа.

В табл. 6 са представени резултатите от определените биохимични и имунологични показатели, определящи мета-

болизма на желязо при изследване на здрави доброволци и пациенти с ХБЗ на диализа.

В табл. 7 са представени резултати от други биохимични и имунологични показатели, определени при здрави доброволци и пациенти с ХБЗ на диализа.

Таблица 5. Средни стойности и стандартно отклонение на определените хематологични показатели при контролна група и пациенти с ХБЗ на диализа (представени като средна стойност $\pm$ SD)

Група	Здрави	ХБЗ
Показател		
RBC ($\times 10^{12}/l$)	4.88 $\pm$ 0.5	3.34 $\pm$ 0.5
Hgb (g/l)	143.4 $\pm$ 10.4	100.9 $\pm$ 12.6
Hct (l/l)	0.429 $\pm$ 0.04	0.313 $\pm$ 0.04
Retic (%)	1.54 $\pm$ 0.5	1.37 $\pm$ 0.5
CHr (pg)	32.6 $\pm$ 2.4	35.9 $\pm$ 3.1

Таблица 6. Средни стойности и стандартно отклонение на определените биохимични и имунологични показатели, свързани с обмяната на желязо при контролна група и пациенти с ХБЗ на диализа (представени като средна стойност $\pm$ SD)

Група	Здрави	ХБЗ
Показател		
Fe ($\mu\text{mol/l}$)	18.98 $\pm$ 7.1	12.2 $\pm$ 5.96
ТЖСК ($\mu\text{mol/l}$)	64.0 $\pm$ 8.2	45.0 $\pm$ 6.5
TRSF (g/l)	2.91 $\pm$ 0.5	1.87 $\pm$ 0.4
solTRfR (mg/l)	2.05 $\pm$ 0.9	2.11 $\pm$ 0.3
Феритин (ng/ml)	191.6 $\pm$ 24.4	536.3 $\pm$ 96.1
TSAT (%)	26.2 $\pm$ 4.9	27.3 $\pm$ 14.1

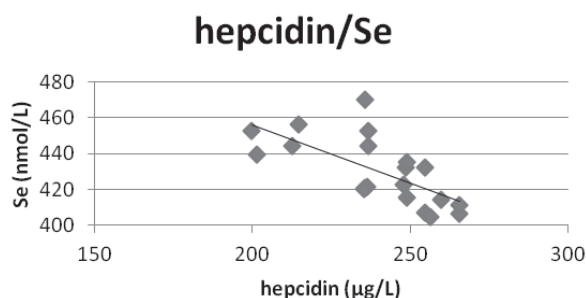
Таблица 7. Средни стойности и стандартно отклонение на други биохимични и имунологични показатели при контролна група и пациенти с ХБЗ на диализа (представени като средна стойност $\pm$ SD)

Група	Здрави	ХБЗ
Показател		
ASAT (U/l)	3.1 $\pm$ 0.5	48.9 $\pm$ 9.9
ALAT (U/l)	20.1 $\pm$ 3.2	257.8 $\pm$ 31.7
CRP (mg/l)	1.12 $\pm$ 0.2	11.6 $\pm$ 7.2
Creatinine ($\mu\text{mol/l}$)	61.1 $\pm$ 1.9	716.03 $\pm$ 182.2
eGFR (ml/min)*	104.1 $\pm$ 12.4	6.46 $\pm$ 3.7
Glucose (mmol/L)	4.81 $\pm$ 0.6	5.12 $\pm$ 0.5

* – според CKD-EPI creatinine equation (2009)

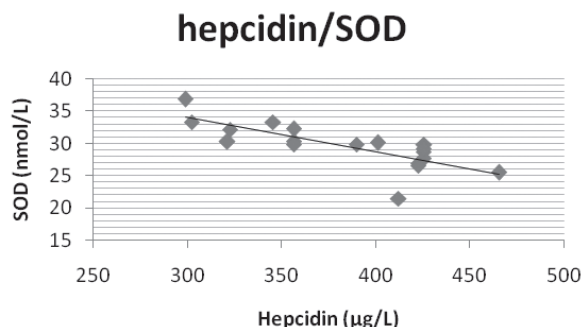
Определяне на корелационни зависимости между хепсидин и различни клинично-химични показатели при пациенти с ХБЗ на диализа.

1) Корелация между серумен хепсидин и селен – ниво на корелация $r = -0.659$; степен на значимост $P < 0.001$ (фиг. 4).



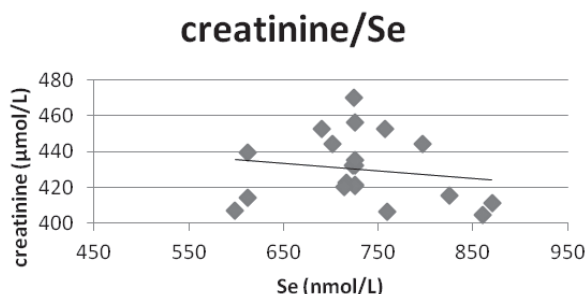
Фиг. 4. Корелация между серумните нива на хепсидин и селен при ХБЗ пациенти на диализа

2) Корелация между серумен хепсидин и супероксид дисмутаза – ниво на корелация $r = -0.618$; степен на значимост $P < 0.001$ (фиг. 5).



Фиг. 5. Корелация между серумните нива на хепсидин и селен при ХБЗ пациенти, на диализа

3) Корелация между серумен креатинин и селен – ниво на корелация $r = -0.731$; степен на значимост $P < 0.005$ (фиг. 6).



Фиг. 6. Корелация между нивата на креатинин и селен при пациенти с ХБЗ, на диализа

ОБСЪЖДАНЕ

Хроничните бъбречни заболявания се характеризират с комплекс от изменения в клетъчния метаболизъм, водещи до ОС, т.е. повишена продукция на оксидативни радикали (ОР), които могат да играят ключова роля за редица клинични усложнения при тази патология.

Свободните радикали увреждат различни тъкани или органи, следователно микроелементите и токсичните елементи постъпват в различни органи. Наличната информация показва, че при пациенти с ХБЗ в терминални стадии нивата на кадмий, хром, мед, олово и ванадий са по-високи, а нивата на селен, цинк и магнезий са по-ниски от нивата на същите елементи при здрави хора. Въпреки че някои автори не откриват разлика в селеновата концентрация в кръвните компоненти на пациенти с ХБЗ и контроли (8), много други намират значително по-ниски стойности (5). Няколко автори показват постепенно понижаване на селеновото ниво заедно с прогресирането на заболяването (9). Някои автори посочват, че при пациенти с ХБЗ, които не са на диализа, плазмената селенова концентрация от началото до крайния стадий на заболяването е от 12.5% до 44% по-ниска от тази при здрави хора (10). В ранни стадии на ХБЗ селеновата концентрация в кръвта и плазмата не се различава съществено от стойностите, намерени в контролната група (10). Заедно с прогресирането на бъбречното увреждане селеновата концентрация намалява в кръвта и плазмата. Това е особено изразено в крайния стадий на заболяването, където концентрацията на селен в кръв и плазма е по-ниска, респективно с 47 и 50% ($P < 0.0001$), в сравнение с контролната група (10).

Schiavon и сътр. (11) проучват 34 пациенти с различна степен на бъбречно увреждане и намират по-висока обратна корелация между плазмените нива на селен и стойностите на серумния креатинин ($r = -0.55$; $P < 0.001$). Обратна зависимост между концентрацията на плазмения селен и креатининовия клирънс ($r = -0.47$, $P < 0.001$) са намерили Ceballos-Picot

и сътр. (12). Те показват, че плазмените нива на селен при пациенти на хемодиализа (ХД) са повече от 50% по-ниски в сравнение с пациенти с ХБЗ в напреднал стадий. Много други автори намират сходство в степента на селенова редукция при пациенти на ХД и такива, които са в напреднал стадий на заболяването, но не са на ХДЛ (5). Възниква въпросът относно причината за ниската концентрация на селен при пациенти с ХБЗ. Селеновите нива в кръвните компоненти се повлияват и от храната, която е основен източник на този елемент. Ниското ниво на селен в цяла кръв и плазма при уремични пациенти може да се асоциира с понижения прием на протеини и повишени протеинови загуби с урината.

Като малък пептид, който не изглежда да е свързан в голяма степен с плазмените протеини, хепсидинът се елиминира от плазмата чрез бъбреците чрез феропортин-медиирани ендоцитоза и протеолиза. Съответно концентрации на плазмените нива на хепсидина могат да се увеличават при болестни процеси, които намаляват клирънса на хепсидина от бъбреците (13). Високите нива на желязо в циркулацията стимулират синтеза на хепсидин в черния дроб. Повишеният хепсидин намалява чревната абсорбция на желязо и блокира износа му от тъканните депа – така се избягва свръхнатрупване на желязо в организма. От друга страна, понижението на желязо потиска синтеза на хепсидин, а това стимулира усвояването на желязото през дуоденалните ентероцити и освобождаването му от тъканните депа. Еритропоетични стимулатори и хипоксия (7) също негативно регулират хепсидина с цел увеличаване наличието на желязо за еритропоезата. В допълнение към увеличените циркулиращи нива на желязо, възпалителни цитокини се явяват мощни стимулатори на синтеза на хепсидин, които играят основна патогенна роля във функционалния недостиг на желязо при анемия при хронични заболявания (АХЗ). АХЗ е добре позната клинична единица, която често се наблюдава при пациенти с различни заболявания: анемия от инфекция,

анемия при злокачествено заболяване, анемия при ревматоиден артрит и анемия при хронично бъбречно заболяване. Хематологични характеристики на АХЗ се различават от типичната ЖДА без възпаление. Важно е да се отбележи, че ключова характеристика на АХЗ е натрупването на желязо в клетките на ретикуло-макрофагеалната система въпреки намалените серумни нива на желязо. По този начин не съществува необходимото ниво на циркулиращо желязо за синтез на хемоглобин, дори и при адекватни или високи нива на желязо в депата на организма. Вероятно това е защитен механизъм за изолиране на желязо като превенция срещу определени патогенни нашественици, много от които изискват желязо за своето развитие (7). Въпреки това отклоняването на желязо от кръвообращението в макрофагите ефективно причинява функционален недостиг на желязо и ограничение на еритропоезата, което в крайна сметка, ако не бъде коригирано, води до анемия.

Анемията е често усложнение при пациенти на поддържаща хемодиализа и допринася за намаляване качеството на живот (14). Въпреки големия успех на рекомбинантния човешки еритропоетин (ЕПО) в клиничната практика за лечение на анемия при пациенти на диализа (хронично бъбречно заболяване), устойчивостта на тази терапия е около 10-20% (15). Недостигът на желязо е честа причина за резистентността към ЕПО (16). Важно е да се направи точна оценка на статуса на желязо, защото както анемията, така и свръхдозите от еритропоетин-стимулиращи агенти (ESA) са свързани с неблагоприятни клинични последици (17). Дефинирането на статуса на железен дефицит при пациенти на хемодиализа обаче е по-сложно, отколкото в общата популация и не характеризира надеждно обмяната на желязо (18). Серумният феритин, маркер за тъканните депа на желязо, продължава да бъде полезен. Тълкуването на серумните нива на феритин изолирано е трудно, защото той играе роля и в остра фаза; често е повишен, независимо

от тъканните нива на депата на желязо при пациенти на поддържаща хемодиализа (15). Освен това аналитичните и индивидуалните вариации на серумния феритин ограничават полезността като тест за характеризиране на желязния статус (17). Това води до търсене на по-надеждни маркери за характеризиране на хомеостазата на желязото при тези пациенти. Серумният хепсидин се очертава като перспективен кандидат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Измерването на хепсидин при ХБЗ, при пациенти на диализа, е необходимо, за да се определи доколко прилагането на еритропоетин или еритропоетин-стимулиращи препарати е ефективно по отношение на неефективната еритропоеза.

Количественото определяне на SOD, селен при ХБЗ, пациенти на диализа, е необходимо за установяване наличието и тежестта на съпровождащия оксидативен стрес, допълнително влошаващо състоянието.

1. Нивата на хепсидин определят преразпределянето на желязото между макрофагите и паренхимните клетки и следователно мо-

гат да имат значение за степента и скоростта на прогресия на органните увреждания.

2. Концентрацията на хепсидин е важна за индивидуализиране на ЕПО лечението.
3. Хепсидиновите нива определят ефективността на ЕПО лечението.
4. Определянето на SOD, селен при ХБЗ пациенти на диализа насочва към подходи за компенсиране на увредената антиоксидантна защита на организма.

Анемичният синдром и оксидативният стрес са безспорни патологични състояния, съпътстващи хроничните бъбречни заболявания, особено в терминалните им фази и пациентите на диализно лечение. При значителна част от болните на диализа се установяват абнормни нива на някои важни микроелементи – Zn, Se, Cu, както и на магнезий и един наскоро открит регулатор на желязния метаболизъм – хепсидин, и между всички изброени състояния са намерени или подозирани взаимни връзки и влияния. Това дава основание за реализиране на предложения от нас проект за изясняване на неизяснените до момента съотношения между нарушените баланси и възможността за терапевтичното им повлияване при контингента болни на диализно лечение.

Библиография

1. Young IS et Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* 2001; 54:176-186.
2. El-Bayoumy K. The protective role of selenium on genetic damage and on cancer. *Mutat. Res.* 2001; 475:123-129.
3. Brozmanova J, Manikova D, Vickova V, et al. Selenium: a double-edged sword for defense and offence in cancer. *Arch Toxicol.* 2010 Dec;84(12):919-38.
4. Wasowicz W et Zachara B. Selenium concentration in the blood and in urine of a healthy Polish sub-population. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1987; 25:409-412.
5. Zachara B A, Gromadzinska J, Wasowicz W et Zbrog Z. Red blood cell and plasma glutathione peroxidase activities and selenium concentration in patients with chronic kidney disease: A review. *Acta Biochim. Polon.* 2006; 53:663-677.
6. Ganz T. Hepsidin and iron regulation, 10 years later. *Blood.* 2011;117:4425-4433.
7. Sun CC, Vaja V, Babitt JL, Lin HY. Targeting the hepcidin-ferroportin axis to develop new treatment strategies for anemia of chronic disease and anemia of inflammation. *Am J Hematol.* 2012; 87(4):392-400.
8. Milly K, Wit L, Diskin C et Tulley R. Selenium in renal failure patients. *Nephron* 1992; 61:139-144.
9. Zachara B A, Salak A, Koterska D et al. Selenium and glutathione peroxidases in blood of patients with different stages of chronic renal failure. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2004; 17:291-299.
10. Zachara B A, Adamowicz A, Trafikowska U et al. Selenium and glutathione levels, and glutathione peroxidase activities in blood components of uremic patients on hemodialysis supplemented with selenium and treated with erythropoietin. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2001; 15:201-208.
11. Schiavon R, Biasioli S, De Fanti E et al. The plasma glutathione peroxidase enzyme in hemodialyzed subjects. *ASAIO J.* 1994; 40:968-971.
12. Ceballos-Picot I, Witko-Sarsat V, Merad-Boudia M et al. Glutathione antioxidant system as a marker of oxidative stress in chronic renal failure. *Free Rad Biol Med.* 1996; 21:845-853.
13. Zaritsky J, Young B, Wang HJ, et al. Hepsidin-a potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc*

- Nephrol, 2009; 4:1051-1056.
14. Eleftheriadis T, Liakopoulos V, Antoniadi G, et al: The role of hepcidin in iron homeostasis and anemia in hemodialysis patients. *Semin Dial* 2009; 22:70-77.
 15. Hasuike Y, Nonoguchi H, Tokuyama M, et al. Serum ferritin predicts prognosis in haemodialysis patients: the Nishinomiya study. *Clin Exp Nephrol* 2010; 14:349-355.
 16. Lankhorst CE, Wish JB: Anaemia in renal disease: diagnosis and management. *Blood Rev* 2010; 24:39-47.
 17. Ford BA, Coyne DW, Eby CS, et al. Variability of ferritin measurements in chronic kidney disease; implications for iron management. *Kidney Int* 2009; 75:104-110.
 18. Wessling-Resnick M. Iron homeostasis and the inflammatory response. *Ann Rev Nutr* 2010; 30:105-122.

Благодарности

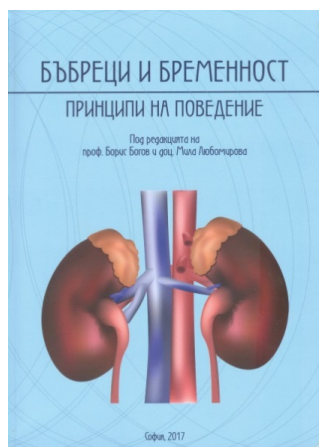
Настоящият проект е осъществен с финансовата подкрепа на Медицински университет – София, „Стимулиране на научни изследвания в области с постигнати високи научни постижения“, Договор № 1-С/2016 г. Авторският екип благодари и на фирма „Марвена Диагностика“ ООД (представител на Siemens Healthcare Diagnostics за Р България), особено на г-жа Силвия Кирова и г-н Велизар Драгоев.

Адрес за кореспонденция:

Д-р В. Манолов, дм
Катедра по клинична лаборатория и клинична имунология
МУ – София
ул. „Св. Г. Софийски“ № 1
1431 София
тел. 2 9230 928
e-mail: victhedoc2@yahoo.com

Address for correspondence:

V. Manolov, MD PhD
Department of Clinical Laboratory and Clinical Immunology
MU – Sofia
1 “Sv. G. Sofiyski” St.
Bg – 1431 Sofia
Phone +359 2 9230 928
e-mail: victhedoc2@yahoo.com



БЪБРЕЦИ И БРЕМЕННОСТ

Принципи на поведение

Под редакцията на
проф. Борис Богов и доц. Мила Любомирова

Централна медицинска библиотека,
Медицински университет, София, 2017, 272 с.

Авторският колектив е съставен от водещи специалисти от МУ – София. Книгата обхваща проблема бъбреци и бременност във всичките му аспекти: диагноза, диференциална диагноза, терапевтично поведение, прогноза. Разделите: промени в морфологията и функциите на бъбреците в хода на нормална бременност, образни и имунологични изследвания при бременни с бъбречни заболявания, бременност и остра бъбречна увреда, бременност и хронична бъбречна болест, диабет и бременност, хипертония и бременност, пикочни инфекции при бременни, колагенози и бременност, бременност при хронична диализа и след бъбречна трансплантация, противовъзпалителни и имunosупресивни лекарства по време на бременност и кърмене и др., са разработени на нивото на съвременната световна медицина. Книгата е предназначена за нефролози, акушер-гинеколози, общо-практикуващи лекари и др.

ИМУНОГЛОБУЛИН А НЕФРОПАТИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ В НАПРЕДНАЛА И СТАРЧЕСКА ВЪЗРАСТ – ДИАГНОЗА, ТЕРАПИЯ И КЛИНИЧНИ РЕЗУЛТАТИ

Е. Тилкиян¹, Е. Кумчев¹, В. Минкова²

¹Клиника по нефрология, УМБАЛ "Каспела", II катедра "Вътрешни болести", МУ – Пловдив,

²Катедра "Обща и клинична патология", ВМА – София

Резюме. Честотата и клиничната характеристика на първичните и вторичните гломерулопатии се различават при пациентите в по-млада и напреднала възраст. Имунoglobulin A нефропатията, която е най-честата диагноза при по-млади пациенти, се установява значително по-рядко при пациенти в напреднала възраст. Авторите представят клинични и лабораторни данни от 9 случая (5,42%) на IgA нефропатия от общо 166 бъбречни биопсии при пациенти над 60 г., които са проведени в Нефрологичната клиника от 2010 до 2017 г. При 3 пациенти се установява първична IgAN, а при 6 нефропатията е вторична – 2 случая на псориазис, 1 ревматоиден артрит, 1 остеомиелит, 1 чернодробна цирроза, 1 карцином на пикочен мехур. Бъбречната недостатъчност е водеща в клиничната картина. При 6 пациенти се постига подобрение, най-голямо при пациентите с псориазис и ревматоиден артрит.

Ключови думи: IgA нефропатия, бъбречна биопсия, възрастни пациенти, гломерулонефрит

IMMUNOGLOBULIN A NEPHROPATHY IN ELDERLY PATIENTS – DIAGNOSIS, THERAPY AND CLINICAL RESULTS

Е. Tilkian¹, Е. Kumchev¹, V. Minkova²

¹Clinic of Nephrology, UMHA "Kaspela", II Department of Internal Diseases – Plovdiv,

²Department of General and Special Pathology, Military Medical Academy – Sofia

Abstract. Primary and secondary glomerulopathies differ in incidence and clinical presentation in the younger and older patients. Immunoglobulin A nephropathy (IgAN) is most common in younger adults but much rarer in elderly. Authors present the clinical and laboratory data of 9 IgAN cases (5.42%) from 166 kidney biopsies in patients over 60 years in a Nephrology Department from 2010 to 2017. Three of the patients have primary IgAN and 6 have secondary IgAN – 2 cases of psoriasis, 1 – rheumatoid arthritis, 1 – osteomyelitis, 1 – hepatic cirrhosis, 1 – cancer of urinary bladder. Renal failure appears the leading clinical feature. Six patients show improvement, most prominent in the psoriatic and rheumatoid arthritis patients.

Key words: IgA nephropathy, kidney biopsy, elderly patients, glomerulonephritis

УВОД

Честотата, а в някои отношения и клиничната характеристика на първичните и вторичните гломерулопатии се различават при пациенти в по-млада и в напреднала възраст. IgA нефропатията (IgAN), описана за първи път от Berger и Hinglais през 1968 г. (1), е най-честата хистологична диагноза при по-млади пациенти, докато при пациентите в напред-

нала и старческа възраст се установява значително по-рядко (2). IgA нефропатията при по-възрастните е с по-тежко увреждане на бъбречната функция. В Испанския регистър на гломерулонефритите 27,8% от пациентите с IgAN над 65 г. се представят с ОБУ (3). Този процент достига до 53 в проучване от Тайван 2010 г., като се подчертава наличието на по-изразено тубулно увреждане и

нефротичен синдром при по-възрастните, но по-рядко на полулуния (4). Напредналата възраст е рисков фактор и за прогресия към терминален стадий на бъбречна недостатъчност при IgA нефропатията в сравнение с по-млади (5). Публикация от 2015 г., сравняваща IgAN при различни възрастови групи, показва при пациентите над 60 г. пониска гломерулна филтрация, по-висока протеинурия, тежки интерстициални промени и по-лоша бъбречна прогноза с достигане до терминален стадий на бъбречна недостатъчност при над 70% от пациентите за 20 години (6). Единствената имunosупресивна терапия с доказана ефективност при IgAN е с кортикостероиди, но решението за тяхното включване трябва да бъде добре обмислено при по-възрастните, особено при нормална бъбречна функция, ненефротична протеинурия, артериална хипертония и други съпътстващи заболявания. При IgAN, представящ се като полулунен гломерулонефрит, лечението следва да се провежда като при олигоимунен полулунен гломерулонефрит (7). При по-възрастните пациенти с IgAN трябва да се обсъжда и възможността за паранеопластична нефропатия, концепцията за която е въведена от Galloway през 1922 г. (8). През 1984 г. Mustonen и сътр. (9) съобщават, че злокачествените заболявания не са необичайни при по-възрастни пациенти с IgA нефропатия. От 26 пациенти над 60 г. 6 (23%) са с неоплазия, а нито един от 158 пациенти под 60 г. Авторите подчертават необходимостта от търсене на неоплазия най-вече на респираторния тракт при всички случаи на IgA нефропатия при пациенти над 60 г. Описана е и асоциация между IgA нефропатия и бъбречен карцином. IgA нефропатия е установена при 11 от 60 бъбрека, отстранени хирургично за карцином. При 6 от болните протеинурията и хематурията намаляват 2-3 месеца след нефректомията (10).

Цел на проучването е да определим честотата, клиничните характеристики и терапевтичното повлияване на IgA нефропатията при пациенти над 60 г., диагностицирани и лекувани в Нефрологичната клиника на УМБАЛ "Каспела", Пловдив, за периода 2010-2017 г.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Представяме 9 пациенти с IgA нефропатия на възраст над 60 г. при поставянето на диагнозата. Диагнозата е доказана чрез хистологично изследване на материал от пункционна бъбречна биопсия. Патоанатомичната обработка и съответният хистологичен резултат са направени в Катедра „Обща и клинична патология“ на ВМА, София.

Пациентите са били на възраст от 60 до 78 г., 7 мъже и 2 жени. При всички пациенти са изследвани и проследени за обективизиране хода на заболяването и резултатите от провежданото лечение ПКК, СУЕ, кръвна захар, общ белтък, албумин, урея, креатинин, пикочна киселина, електролити, холестерол, триглицериди, трансаминази, урина – отн. тегло, рН, белтък, седимент, протеинурия за 24 ч. Гломерулната филтрация е изчислявана по формулата CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) (11).

РЕЗУЛТАТИ

IgAN се установява при 9 пациенти от общо 166 бъбречни биопсии, проведени при пациенти над 60 г., или 5,42%. Това е 7 място по честота след полулунните гломерулонефрити, мембранозна нефропатия, гломерулонефрит с минимални промени, амилоидоза, огнищна и сегментна гломерулосклероза, хроничен интерстициален нефрит и хипертонична нефропатия. При пациенти от 18 до 59 г. IgAN установяваме при 50 бъбречни биопсии от 392 за периода, или при 12,76%, което е второ място по честота след огнищна и сегментна гломерулосклероза.

Индикациите за бъбречна биопсия са: хроничен нефритен синдром при 4, бъбречна недостатъчност от неясен произход при 3, синдром на бързопрогресиращ гломерулонефрит при 2 пациенти.

При хистологичното изследване 6 от случаите са с огнищно-сегментен склеротичен вариант, при 2 от които със значително тубулоинтерстициално засягане, 2 са случаите на мезангиопролиферативен гломерулонефрит, един от които с полулуния. Всички са с еритроцитурия, 5 с макроскопска хематурия.

Един пациент е с установен от 10 години захарен диабет, а 8 пациенти са с артериална хипертония. С изразен нефротичен синдром с протеинурия до 7,4 г/дн. е 1 пациент. При останалите 8 протеинурията е от 0,14 до 2,5 г/дн.

Всички са били с изявена бъбречна недостатъчност, серумен креатинин при поставянето на диагнозата от 156 до 589 мкмол/л. Гломерулната филтрация (eGFR) е от 8,2 до 31,4 мл/мин, 2 пациенти са с дългогодишен псориазис, 1 – със серопозитивен ревматоиден артрит, лекуван с Адалimumаб, 1 – с хроничен остеомиелит, 1 – с чернодробна цироза, 1 – с вероятен карцином на пикочния мехур. При 3 пациенти не се установиха заболявания, които да се свържат етиологично и патогенетично с нефропатията.

При проследяването на пациентите за период от 3 месеца до 4 години се отчете клинична при непълна параклинична ремисия при 2, подобрене при 4, стационаране на състоянието при 1, а 2 пациенти завършиха летално 2 и 5 месеца след поставяне на диагнозата.

Таблица 1. eGFR при поставяне на диагнозата и в следващите месеци и години

Пациенти eGFR мл/мин	0 м.	1 м.	3 м.	6 м.	1 г.	2 г.	3 г.	4 г.
1	15,5	29	21,2	18,2				
2	21,9	31	29,3	28,7	29,1			
3	31,4	33	34	29	24,9	28,1	12,2	24
4	12	34	50,7	49,4	51			
5	28,9	36,4	29,6					
6	21,6	39	43,6	48,2	37,9			
7	19,3							
8	8,2							

Таблица 2. Протеинурия при поставяне на диагнозата и в следващите месеци и години

Пациенти/ протеинурия г/дн.	0 м.	1 м.	3 м.	6 м.	1 г.	2 г.	3 г.	4 г.
1	3,57	7,4		1,9				
2	2,5	0,54			0,68			
3	0,62	0,5	0,5		0,54	1,08	0,47	0,8
4	1,47	1,1	0,4	0,51	0,24			
5	0,61	0,5	1,26					
6	0,87	1,1	0,61	0,45	0,74			
7	1,6							
8	0,14							

ОБСЪЖДАНЕ

IgA нефропатията е най-честият хистологичен вариант на гломерулонефрит в млада и зряла възраст, но при пациентите над 60 г. се среща значително по-рядко както по литературни данни (1, 2, 3), така и при нашите пациенти. Резултатите от проведените бъбречни биопсии в Клиниката по нефрология на УМБАЛ “Каспела” – Пловдив, показват IgAN като втората най-често срещана диагноза във възрастта 18-59 години, отстъпваща единствено на ОСГС (тази група е доста хетерогенна и не следва да се разглежда като отделна нозологична единица), докато при над 60-годишните е едва на 7-о място. Тази честота още повече намалява за случаите на първичен IgA гломерулонефрит, които са само 3 от представените 9. При клиничното представяне прави впечатление наличната бъбречна недостатъчност при всички пациенти, като при 2 е бързопрогресираща, а при 3 е с бавна еволюция, давност 2 до 5 години при нискостепенна протеинурия и интермитентна незначителна еритроцитурия. Нефротична протеинурия е установена само при 1 пациент. При 8 пациенти е проведена терапия с кортикостероиди, а при 6 и пулс терапия с Циклофосфамид. Патогенетичната терапия е провеждана във връзка не само с наличната протеинурия, но и поради изразените хистологични промени и прогресиращата бъбречна недостатъчност. Само 1 пациент не проведе кортикостероидна терапия. Пациентът бе с декомпенсирана чернодробна цироза, нискостепенна до липсваща протеинурия, персистираща еритроцитурия и бърза прогресия на бъбречната недостатъчност. Хистологичните данни (проведе се и електронна микроскопия) показаха сравнително леки промени и прогресията на бъбречната дисфункция се отдаде на чернодробната недостатъчност. Пациентът завърши с летален изход, въпреки започнатото хемодиализно лечение. Един пациент завърши летално 5 месеца след поставянето на диагнозата. При този пациент имаше данни за Са на пикочен мехур, който не можа да се докаже поради сърдечно-съдов инцидент. При 2 пациенти се отчете отличен ефект, със значително подобрене на

лабораторните показатели и постигане на клинична ремисия – 1 пациент с псориазис, 1 с ревматоиден артрит. При 1 пациент не се отчете подобрене, но при проследяване само до 3 месеца. При 4 пациенти се отчете положителен ефект с контрол на артериалната хипертония, подобрене на общото състояние и лабораторните показатели. Най-добре повлияване се отчете при пациентите с псориазис и ревматоиден артрит. Особено внимание заслужават болните с псориазис. Въпреки относителното противопоказание за включване на кортикостероиди при пациенти с псориазис, ние проведехме КС терапия – пулс Метилпреднизолон с много добър ефект с последваща редукция до минимална поддържаща доза от 4 мг Метилпреднизолон дневно. Считаме, че КС нямаха алтернатива при тези пациенти, които с бърза прогресия на бъбречна недостатъчност щяха да достигнат до терминален стадий на ХБЗ. Пациентката с ревматоиден артрит провеждаше терапия с Адалимуаб (анти-TNF моноклонално антитяло), която след установяване на нефропатията бе прекратена поради възможна връзка с IgAN (12). Пациентите с IgAN показаха сравнително благоприятно развитие, въпреки доста напредна-

лите промени и изявената бъбречна недостатъчност при поставянето на диагнозата. Важно значение за изхода има и наличието на основно заболяване, довело до нефропатията, тъй като в тази възраст IgAN по-често е вторична. Леталният изход при двамата пациенти не бе свързан с нефропатията, а с характеристиката на основното заболяване.

ИЗВОДИ

IgAN е сравнително рядка хистологична диагноза при по-възрастни пациенти. Клиничната картина се представя с водеща бъбречна недостатъчност при сравнително небогата уринарна находка – нискостепенна до умерена протеинурия и еритроцитурия. Артериалната хипертония е почти винаги налична, но не е тежка и лесно може да се причисли към есенциална хипертония. При установяването на IgAN е уместно щателно изследване за системно заболяване, инфекция и неоплазия, наличието на които е с решаващо значение за лечението и изхода на заболяването. Адекватната терапия, включително с кортикостероиди, а по преценка и с имunosупресори, оказва благоприятен ефект и при съществуваща бъбречна недостатъчност.

Библиография

- Berger J, Hinglais N. Les dépôts intercapillaires d'IgA-IgG. J Urol Nephrol 1968;74:694-695.
- Sumnu A, Gursu O, Ozturk S. Primary glomerular diseases in the elderly. World J Nephrol. 2015;4(2):263-270.
- Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R. Frequency of renal pathology in Spain 1994-1999. Nephrol Dial Transplant. 2002;17:1594-1602.
- Wen YK, Chen ML. Differences in new-onset IgA nephropathy between young adults and the elderly. Ren Fail. 2010;32:343-348.
- Duan ZY, Cai GY, Chen YZ et al. Aging promotes progression of IgA nephropathy: a systematic review and meta-analysis. Am J Nephrol. 2013;38:241-252.
- Oshima Y, Moriyama T, Itabashi M et al. Characteristics of IgA nephropathy in advanced-age patients. Int Urol Nephrol. 2015;47:137-145.
- International Society of Nephrology. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int Suppl. 2012;2:142.
- Cambier JF, Ronco P. Onco-nephrology: glomerular diseases with cancer. Clin J Am Soc Nephrol 2012;7:1701-1712.
- Mustonen J, Pasternack A, Helin H. IgA mesangial nephropathy in neoplastic diseases. Contrib Nephrol 1984;40: 283-291.
- Magyarlaki T, Kiss B, Buzogány I et al. Renal cell carcinoma and paraneoplastic IgA nephropathy. Nephron 1999;82: 127-130.
- Levey AS, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009;150:604-612.
- Nazzaro P, Battaglia R, D'Altri C et al. Development of mesangial immunoglobulin IgA glomerulonephritis and p-ANCA positivity in a patient with psoriatic arthritis. Ital Nefrol. 2016 Mar-Apr;33(2). pii: gin/33.2.11.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Е. Тилкиян
тел. 0 886408131
e-mail: eet64@yahoo.com

Address for correspondence:

E. Tilkiyan, MD
phone: 0 0359 886408131
e-mail: eet64@yahoo.com

ПРОМЕНИ В УСТНАТА КУХИНА В РУТИННАТА ДЕНТАЛНА ПРАКТИКА, СВЪРЗАНИ С ДЕФИЦИТ НА ФАКТОРИ НА ЕРИТРОПОЕЗАТА – ЛАБОРАТОРНО-ДИАГНОСТИЧЕН ПАНЕЛ

А. З. Кръстева

*Катедра „Образна и орална диагностика“, Факултет по дентална медицина,
Медицински университет – София*

Резюме. Анемичните състояния се проявяват освен с общи промени и с характерни изяви в устната кухина. Находките в устната кухина се появяват при напреднал дефицит на желязо, В12 и В9. При част от пациентите, въпреки не толкова манифестните находки, са подозирани хематологични дефицити. Предложихме констелация от еритропоетични параметри, характерни за анемични състояния (определяне на серумно желязо, В12 и В9 и вит. D), с цел популационно охарактеризиране при пациенти от рутинната дентална практика с оплаквания и с орални изменения, характерни за анемии. При 21% от лицата от женски пол установихме латентен железен дефицит (нива до 10 $\mu\text{mol/l}$). Над горната референтна граница за желязо в серума са около 7% от пациентите. Витамин В12 бе с ниски нива при 11,4% от пациентите, 2% бяха с дефицит на В9. При 5-10% от денталните пациенти бяха измерени много високи нива за В12. При 8-15% имаше много висока фолиева киселина, което изискваше допълнително изясняване на причината от хематолог. Еритропоетичният дентален панел с голяма вероятност разкрива еритропоетичните дефицити, дори и на етап преди изявата на анемия. Особено внимание заслужават пациентите с латентен дефицит.

Ключови думи: В12, фолиева киселина, витамин D, дентални пациенти

CHANGES IN THE ORAL CAVITY ASSOCIATED WITH A DEFICIENCY OF ERYTHROPOIETIC FACTORS IN PATIENTS FROM ROUTINE DENTAL PRACTICE – LABORATORY-DIAGNOSTIC PANEL

A. Z. Krasteva

*Department of Visual and Oral Diagnostics, Faculty of Dental Medicine,
Medical University – Sofia*

Abstract. Anemic conditions occur mostly with systemic features but there are some specific signs in the oral cavity. Findings in the oral cavity are presented in advanced deficiencies of iron, B12 and folic acid. In some patients hematologic deficiency is suspected. We proposed a constellation of erythropoietic parameters characteristic of anemic conditions (determination of serum iron, B12, folic acid and vitamin D) with the aim to make a population characterization of patients from the routine dental practice with systemic complains of, and with suspected oral changes for anemia. In 21% of female individuals we found latent iron deficiency (levels less than 10 $\mu\text{mol/l}$). Increased iron in serum were detected in about 7% of patients. Vitamin B12 was low in 11.4% of patients, 2% were with folic acid deficiency. In 5-10% of the dental patients were measured very high levels of B12. Up to 8-15% had very high folic acid levels, which required a consultation with haematologist. Erythropoietic dental panel likely reveal deficiencies, even at the stage before the appearance of anemia. Particular attention deserve patients with latent deficit.

Key words: vitamin B12, folic acid, vitamin D, dental patients

УВОД

Една от основните задачи на практикуващите медици е търсене и изясняване липсата или недостатъчността на хемопоеичните дефицити като желязо, вит. В12 и фолати. Тези дефицити може да са както самостоятелни, така и свързани с инфекция, малигнени заболявания, органна недостатъчност, тежка травма или други случаи на възпаление (1, 4). Наскоро бе установено, че и вит. D е свързан с анемия при някои болни, в различна степен при различните раси и особено при анемия, свързана с възпаление, тъй като той поддържа еритропоезата (16), като взаимодейства с ренин и еритропоеин (15).

Разгърнатата клинична картината се достига бавно, през различно дълъг период от време – докато се изчерпят резервите в организма на съответното вещество, като клиниката преминава през прелатентни и латентни форми на дефицит (4).

Голяма част от клиничните симптоми могат да се появят преди настъпването на анемията (1). През този период на обедняване започват промените на микроскопско ниво поради промените в метаболизма. Дефицит на вит. В12 може да възникне за една година, ако първоначалните резерви са ниски или е възможно да не бъде проявен в продължение на десетилетия (19).

Дневната нужда от фолиевата киселина е 50 до 100 mg, като запасите в черния дроб са около 5 g и могат да стигнат при преустановен внос за срок около 3 месеца (1, 3). При дефицит на фолати страдат всички бързо-делящи се тъкани и поради нарушена регенерация на епитела на гастроинтестиналния тракт се получават хейлит и глосит (1). Резервното желязо се съдържа в комплекси феритин и може да бъде бързо изчерпано при ограничен дневен прием (6).

Появиха се различни термини: недоимък – за витамин D, латентен и прелатентен дефицит – за желязо, ниски нормални нива за витамините В12 и фолиева киселина (3).

Трудно е определянето на латентните недоимъци. Това е по-лесно за желязната обмяна

с определяне на трансферин и феритин, но първата среща с болния се ограничава обикновено до просто определяне на серумното желязо. За доказване на ниските нормални нива на фолиева киселина е използвано венозно натоварване до постигане на определени нива (12).

ЦЕЛ

Цел на настоящата работа е охарактеризиране (честота и демографски анализ) на еритропоеичните фактори, свързани с анемични състояния при дентални пациенти от рутинната практика.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изследвахме 183 лица (134 жени и 49 мъже), последователно посетили диагностичния кабинет към Катедра „Образна и орална диагностика“, към Факултета по дентална медицина, Медицински университет – София, за периода 2013-2016 г. за нива на фолиева киселина и вит. В12, серумно желязо (определено при 125 лица – 91 жени и 34 мъже) и вит. D (изследван при 16 пациенти – 4 мъже и 12 жени).

Средната възраст на мъжете, изследвани за витамините В12 и В9, бе 48.7 ± 14.6 г., а на жените 52 ± 13.9 г. (с медиана 47 г. и 54 г. съотв.). При лицата, изследвани за нивото на вит. D, средната възраст е 52 ± 13.6 г., с медиана също 52 г.

Използвайки индивидуалните стойности, с графичния анализ се оформиха експоненциални криви, което изисква разбиването на данните на интересни и смислени подгрупи (кълстери или класове – кълстерен анализ по Кормушев) (3, 4).

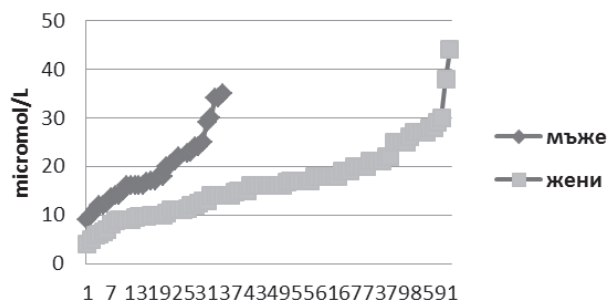
Изследването извършихме в лаборатория Синево със стандартните тестове.

РЕЗУЛТАТИ

Желязо

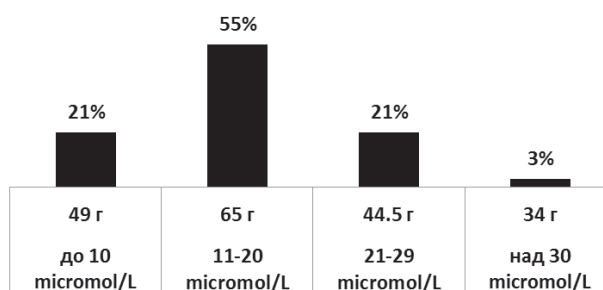
Кривите на нивата на серумното желязо при двата пола не показаха пълна успоредност (фиг. 1), което наложи да извършим последващите анализи за всеки пол отделно (фиг. 2, фиг. 3).

Серумно желязо



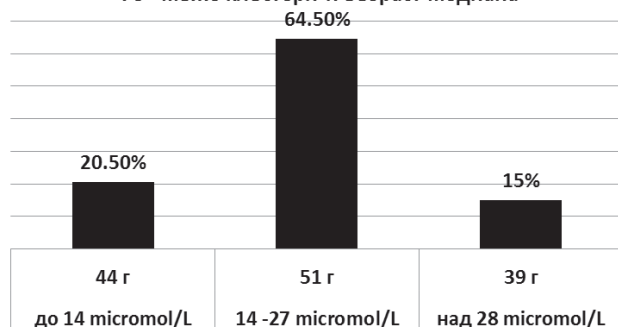
Фиг. 1. Криви на нивата на серумното желязо при мъже и жени с оплаквания от устната кухина

Fe - жени клъстери и възраст-медиана



Фиг. 2. Нива на серумно желязо при жени: клъстери, медиана на възрастта и дял от извадката

Fe - мъже клъстери и възраст-медиана



Фиг. 3. Нива на серумно желязо при мъже: клъстери, медиана на възрастта и дял от извадката

Резултатите от клъстерния анализ показват разлика в серумните нива на желязото между двата пола. При мъжете се оформят три, а при жените 4 клъстера. От изложените резултати е видно, че около 1/5 от жените и мъжете имат относително ниски нива на серумното желязо. В този клъстер освен явните дефицити се намират и латентните. Границите на първия клъстер са с 40% по-високи при мъжете, което е логично, поради липса на физиологична кръвозагуба.

Половината от изследваните жени имат серумни нива на желязо между 11 и 20 $\mu\text{mol/L}$. Жените със стойности на желязото под 10 $\mu\text{mol/L}$ не са най-младите, но са по-млади от жените от втората група, където също може да има случаи с латентен желязен дефицит.

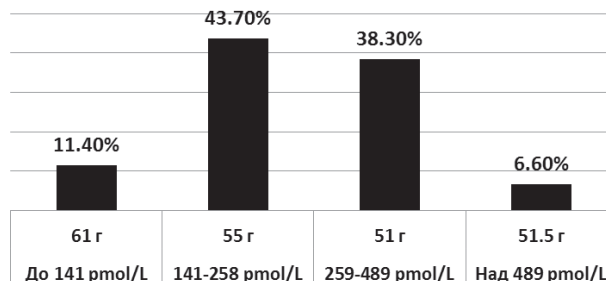
При мъжете разпределението на серумното желязо симулира кривата на Гаус-Лаплас.

Сходен е делът на ниските и високите нива. Логично е, че много високи стойности се срещат 5 пъти по-често у мъжете, спрямо лицата от противоположния пол. Стойности на серумното желязо в трети клъстер също са патологични, срещат се при по-млади лица и налагат консултации с други специалисти.

Витамин B12

Жените, които са по-възрастни от мъжете с около 3 год. (при медиани 54 г. жени и 47 г. мъже), имат средно с 11% по-ниско средно ниво на витамин B12 (мъже $294 \pm 145 \text{ pmol/L}$ и жени $264 \pm 117.5 \text{ pmol/L}$), въпреки еднаквата медианна стойност (мъже 252 pmol/L и жени 251 pmol/L) на нивата на витамин B12.

Витамин B 12 - клъстери и възраст (медиана)

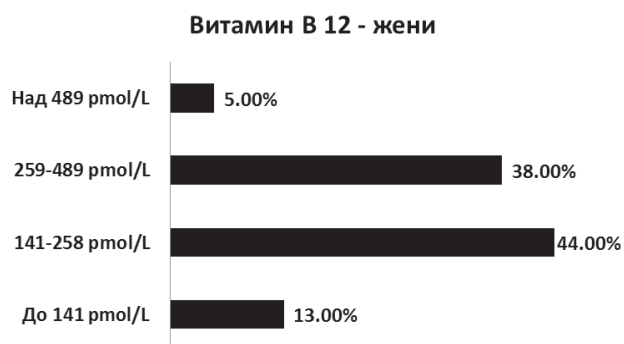


Фиг. 4. Нива на витамин B12: клъстери, медиана на възрастта и дял от извадката

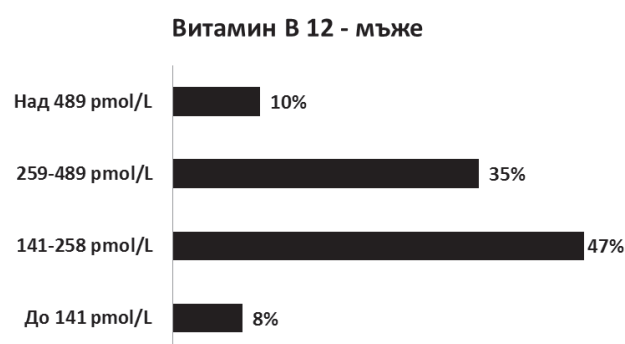
Най-възрастни са пациентите от клъстер 1 (по-възрастни с около 5 години), което

най-вероятно е свързано с изчерпване на депата на витамин В12. Той напълно съответства на долната референтна граница за серумно ниво на витамин В12. Клъстер 2 съдържа най-големия дял от болните, кои-

то са на около 55 год. и вероятно тук са латентните дефицити. При 6% от изследваните установихме много високи серумни нива на витамин В12, които изискват повишено внимание.



Фиг. 5. Клъстери на серумното ниво на витамин В12 – жени



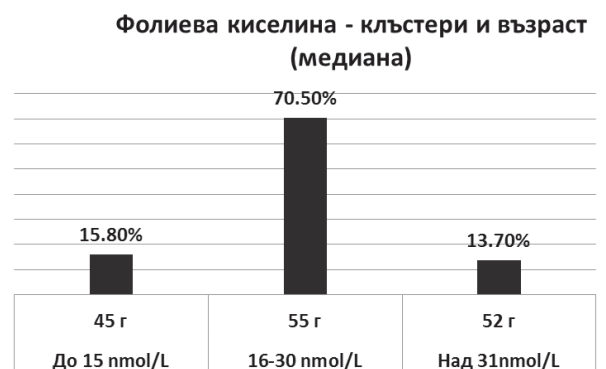
Фиг. 6. Клъстери на серумното ниво на витамин В12 – мъже

Внимателният графичен анализ позволи при лицата от женски пол оформяне на четири клъстера, еднакви за двата пола: клъстер 1 – нива под референтните, клъстер 2 – ниски нормални нива, или латентен дефицит, клъстер 3 – нормални нива, и клъстер 4 – високи нива със следните граници (до 140.1 pmol/L – 1-ви клъстер, до 259 pmol/L – 2-ри клъстер, до 399 pmol/L – 3-ти клъстер и над 400 pmol/L – 4-ти клъстер). Истински дефицит имат 13% от жените и 8% от мъжете. С латентен дефицит се очертава много голяма група болни, над 40%, и то на около 55 год. При мъжете

два пъти по-често са високите стойности (отговарящи на 4-ти клъстер).

Фолиева киселина

Не наблюдавахме разлика в средните серумни нива на фолиева киселина, съобразно половата принадлежност, въпреки че това са същите лица, които са изследвани за витамин В12. Средното ниво на фолиевата киселина при мъже бе 21 ± 5.8 pmol/L и при жени – 23 ± 11.2 pmol/L. Стойностите на фолиевата киселина, съобразно дермографския анализ, представяме на фиг 7, 8 и 9.



Фиг. 7. Нива на фолиева киселина: клъстери, медиана на възрастта и дял от извадката



Фиг. 8. Клъстери на серумното ниво на фолиева киселина – мъже



Фиг. 9. Клъстери на серумното ниво на фолиева киселина – жени

Единични болни са с документиран фолатен дефицит. Ако обаче разгледаме латентния дефицит, или т.нар. ниски нормални стойности, делът на пациентите с риск от фолатен дефицит е 12-17%, като при лицата от женски пол той е по-голям. Жените имат по-често и повишени нива на фолиева киселина – клъстер 3-ти – 15% срещу 8% за мъжете. Прави впечатление, че лицата с латентен дефицит са около 10 год. по-млади за разлика от витамин В12, където е обратното. Причината трябва да се търси в начина на хранене.

Витамин D

Определихме средна стойност за витамин D за цялата група 24 ± 18.8 ng/mL, при ранг за референтни нива 10-100 ng/mL и подгрупи (създадени според клъстерния анализ): липса < 10 ng/mL (изразен дефицит), недостатъчност 10-30 ng/mL и достатъчност 30-100 ng/mL. Дефицит не наблюдавахме при нито един болен. С недостатъчност, т.е. клъстер 2-ри, бяха 12 болни (75%), а останалите 25% от изследваните имаха нормални серумни нива.

Панел за еритропоеични дефицити в денталната практика (Еритропоеичен дентален панел)

Обобщените резултати от изследване на количеството на хранителните еритропоеични фактори са представени на табл. 1 и 2.

Табл. 1. Честота на дефицитите на желязо и вит. В12 и В9 (процентно съотношение)

	Дефицит за цялата група	Мъже	Жени
Желязо	3.97%	0%	7.2%
Витамин В12	11.4%	8 %	13 %
Фолиева киселина	1.6%	0%	2.2%

Табл. 2. Честота на латентните дефицити на желязо и вит. В12 и В9 (процентно съотношение)

	Латентен дефицит за цялата група	Мъже	Жени
Желязо	21.5%	20.5%	22%
Витамин В12	43.7%	46.9%	42.5%
Фолиева киселина	16%	12 %	17%
Витамин D	75%		

ОБСЪЖДАНЕ

Анемията се развива, когато недостигът на желязо е достатъчен за намаляване на еритропоезата и това е причината нивото на хемоглобина да спада.

Само 4% от нашите пациенти са с видим желязен дефицит, но проблемите, свързани с изчерпване на желязо, могат да се развият преди този етап. 80% от желязото се съдържат предимно в съчетание с хемоглобина в червените кръвни телца. Освен транспорта на кислород, желязото подпомага и други функции (11). Този недостиг на желязо понякога е наричан „скрит дефицит на желязо“ или „обеднели железните депа“, или латентен желязен дефицит. Необходимо е да се замени желязото в обеднените системни тъкани като мускулите, лигавиците, където то е основен компонент на цитохроми и други ензими, критични за оптималния аеробен метаболизъм (10, 13). Латентният желязен дефицит е медицинско състояние, в което има данни за недостиг на желязо без анемия (нормално ниво на хемоглобина). Той се установява в етап 1 и 2, преди да настъпи анемия в етап 3. Тези първи два етапа могат да се тълкуват като

изчерпване на запасите от желязо и намаляване на ефективния му транспорт.

Етап 1 се характеризира със загуба на костномозъчни железните депа, докато нивата на хемоглобина и серумното желязо остават нормални. Серумният феритин спада до по-малко от 20 ng/mL. Повишеното усвояване на желязо като компенсаторна промяна, води до повишено количество трансферин и произтичащия от това повишен ЖСК. Етап 2 – еритропоезата е нарушена. Независимо от повишено ниво на трансферина, нивото на серумно желязо намалява заедно с насищането с трансферин. Еритропоезата се влошава, когато нивото на серумното желязо пада до по-малко от 8.95 $\mu\text{mol/L}$ и насищането с трансферин е по-малко от 16%. В етап 3 има анемия (намалено ниво на хемоглобина), но външният вид на еритроцитите остава нормален. Промени във вида на червените кръвни клетки са отличителен белег на етап 4; първо се появява микроцитоза и след това хипохромия (8).

Основната част от изследваните жени – 55%, имат стойности между 11 и 20 $\mu\text{mol/L}$, а 65% от мъжете – между 14-и 27 $\mu\text{mol/L}$. При съпоставени с млади жени (18-35 години) с латентен железен дефицит (серумен феритин $\leq 20 \text{ g/L}$ и хемоглобин $> 120 \text{ g/L}$) и такива без дефицит по отношение на когнитивната функция е доказан ефект от профилактичното приложение на желязо (9). Приложението на желязо подобрява общото здраве и умората на етап преди появата на анемия (14, 17, 18).

Измерването на железния резерв разкрива как много спортисти (особено жени), занимаващи се с високоинтензивна тренировка, могат да се изложат на риска от железен дефицит (11).

Определянето на серумното желязо не определя точно железния дефицит и затова се препоръчва измерването на трансферин и феритин. Това обаче са следващи етапи и не може да бъде задача на базисния панел при дентални пациенти. Не е ясно при какви стойности на серумното желязо мъжете имат симптоматика от устната кухня или тя

е привилегия на жените. В рутинната дентална практика се установява, че 3% от жените и около 15% от мъжете имат много високо серумно желязо, което както дефицитите също налага изясняване на причината.

Латентен дефицит е съобщаван и за витамин В12 под названието „нормално ниски“ нива на витамин В12. Точно в същите граници (200 to 350 $\mu\text{g/mL}$ или 147.56 to 258.23 pmol/L) е установеният от нас клъстер 2 за нивото на витамин В12. При безсимптомни пациенти с т.нар. „нормално ниски“ нива на витамин В12 се обсъжда допълващо лечение с витамин В12 (7). Латентен дефицит, макар и рядко, се обсъжда и за фолатите у човека. Тежък недостиг на фолиева киселина се наблюдава рядко. Субклиничен дефицит на фолиева киселина (ниски нормални нива) е по-чест при възрастни хора.

Използван е тест за клирънс за фолиева киселина за определяне на дефицит преди появите на анемия (12). Най-честият витаминен латентен дефицит в момента е този на витамин D. Над горната референтна граница за желязо в серума са около 7% от пациентите. Естествено много високи стойности се срещат 5 пъти по-често у мъжете, което, както и дефицитът, определя необходимостта от изясняване. 5-10% от хората имат много високи стойности на витамин В12 – трябва да се изключи карцином или злоупотреба. 8-15% имат много висока фолиева киселина, което, изглежда, също е нежелателен факт.

Най-честият витаминен латентен дефицит в момента е на витамин D. Този дефицит е световна епидемия, която засяга милиарди индивиди, включително бременни и деца. Съвсем скоро е съобщено, че независимо от регулацията на калциевата обмяна, витамин D модулира хемопоетичните стволови и прогениторни клетки (5). Витамин D взаимодейства с желязната обмяна особено при хипоксия (6).

ИЗВОДИ

Едновременното изследване при денталните пациенти с оплаквания и орални изменения

за анемични състояния на желязо, фолиева киселина и В12 в серума разкрива еритропоеичните дефицити дори и на етап преди из-
явата на анемия. Особено внимание заслу-

жават пациентите с латентен и прелатентен дефицит. Желателно е към утвърдените па-
раметри – желязо, витамини В, да се добави и определянето на витамин D.

Библиография

1. Апостолов П. Хематология. В: Вътрешна медицина, под ред. на З. Кръстев, Изд. Ив. Сапунджиев. София, 2010, 387-472.
2. Кормушев, П. Ст. Визуален подход за извличане на закономерности от бази от данни с медицинска информация чрез използване на FastMap алгоритъм. Дипломна работа. С., СУ „Св. Кл. Охридски“, ФМИ. Март 2006.
3. Кръстева А. Анемии и хранителни дефицити в денталната практика. Варненски медицински форум, 2016, 5(2):219-225.
4. Манолов В, Паскалева-Пейчева В, Богов Б и сътр. Желязодефицитна анемия и анемия при хронично заболяване – нови възможности за диференциална диагноза. Медицински преглед, 2015, 51, № 1, 31-35.
5. Cortes M, Chen MJ, Stachura DL et al. Developmental Vitamin D Availability Impacts Hematopoietic Stem Cell Production. Cell Rep. 2016 Oct 4;17(2):458-468.
6. Kasprzak Z, Śliwicka E, Hennig K et al. Vitamin D, Iron Metabolism, and Diet in Alpinists During a 2-Week High-Altitude Climb. High Alt Med Biol. 2015 Sep;16(3):230-5.
7. Langan, RC, Zawistoski, KJ. Update on Vitamin B12 Deficiency. Am Fam Physician., Jun 15, 2011; 83 (12): 1425-1430.
8. Latent iron deficiency. – In: https://en.wikipedia.org/wiki/Latent_iron_deficiency
9. Leonard AJ, Chalmers KA, Collins CE, et al. A study of the effects of latent iron deficiency on measures of cognition: a pilot randomised controlled trial of iron supplementation in young women. Nutrients, Jun 23, 2014; 6 (6): 2419-2435.
10. Liang R, Ghaffari S. Advances in understanding the mechanisms of erythropoiesis in homeostasis and disease. Br J Haematol. 2016;174(5):661-73.
11. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. et al. Exercise Physiology: Energy, Nutrition and Human Performance: Lea&Febiger; Philadelphia, P.A., 1986, 45.
12. Metz J, Stevens K, Krawitz S, et al. The plasma clearance of injected doses of folic acid as an index of folic acid deficiency. J Clin Pathol, 1961; 14: 622-625.
13. patient.info/doctor/non-anaemic-iron-deficiency
14. Patterson AJ, Brown WJ, Roberts DC. Dietary and supplement treatment of iron deficiency results in improvements in general health and fatigue in Australian women of childbearing age. J Am Coll Nutr. 2001 Aug;20(4):337-42.
15. Santoro D, Caccamo D, Lucisano S et al. Interplay of vitamin D, erythropoiesis, and the renin-angiotensin system. Biomed Res Int. 2015;2015:145828.
16. Smith EM, Tangpricha V. Vitamin D and anemia: insights into an emerging association. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2015 Dec;22(6):432-8.
17. Vaucher P, Druais PL, Waldvogel S et al. Effect of iron supplementation on fatigue in nonanemic menstruating women with low ferritin: a randomized controlled trial. CMAJ. 2012 Jul 9. PubMed PMID: 22777991.
18. Verdon F, Burnand B, Stubi CL, et al. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. BMJ. 2003 24;326(7399):1124.
19. Vitamin B12 Deficiency: Causes, Symptoms, and Treatment. WebMD, Jul 23, 2015. <http://www.webmd.com/food-recipes/guide/vitamin-b12-deficiency-symptoms-causes#1>

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Ася Кръстева
Катедра „Образна и орална диагностика“
Факултет по дентална медицина
Медицински университет
ул. Св. Георги Софийски № 1
1431 София
e-mail: asyakrasteva@abv.bg

Address for correspondence:

Assoc. Prof. Assya Krasteva, PhD
Department of Imaging and Oral Diagnostics
Faculty of Dental Medicine
Medical University
1 Sv. G. Sofiyski St.
Bg – 1431 Sofia
e-mail: asyakrasteva@abv.bg

ИЗПОЛЗВАНЕ НА БОГАТА НА ТРОМБОЦИТИ ПЛАЗМА ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА ПАРОДОНТАЛНИ КОСТНИ ДЕФЕКТИ И ПРИ ПОСТАВЯНЕ НА ИМПЛАНТИ

А. Чешмеджиева¹, Ст. Колев¹, Е. Насева², Р. Коларов³

¹Отделение по орална хирургия, ВМА – София, ²Факултет по здравен мениджмънт, Медицински университет – София, ³Изпълнителна агенция „Медицински одит“ – София

Резюме. Пародонталната хирургия и денталната имплантология представляват две от съвременните направления в денталната медицина. Загубата на зъби в резултат от заболяване на пародонта все по-често се компенсира с поставяне на зъбен имплант. През последните няколко години за лечение на пародонтални дефекти и за по-добра остеоинтеграция на денталните импланти започна да се прилага автоложна, богата на тромбоцити плазма, чието основно действие е свързано със стимулиране на тъканното оздравяване.

Ключови думи: дентални импланти, пародонтални дефекти, богата на тромбоцити плазма

APPLICATION OF PLATELET RICH PLASMA FOR TREATMENT OF PERIODONTAL BONE DEFECTS AND FOR PLACEMENT OF DENTAL IMPLANTS

A. Cheshmedzhieva¹, St. Kolev¹, E. Naseva², R. Kolarov³

¹Department of Oral Surgery, MMA – Sofia, ²Faculty of Healthcare Management, Medical University – Sofia, ³Executive Agency „Medical Audit“ – Sofia

Abstract. Surgery of periodontal defects as well as dental implantology are new procedures that have been recently developed as disciplines of dentistry. The loss of teeth because of periodontal diseases lead to dental implant placement. Over the last few years many clinical surgeons started to apply platelet-rich plasma for periodontal treatment and better osteointegration of the dental implant. It enhances and accelerates the tissue healing.

Key words: dental implants, periodontal defects, platelet-rich plasma

ВЪВЕДЕНИЕ

Увреждането на пародонта е резултат от болестни процеси, иницирани от намиращите се субгингивално патогенни микроорганизми. Техните токсини провокират постоянно възпаление на венечната тъкан около зъбите, което прогресира, разрушава епителното и съединителнотъканно прикрепване и води до резорбция на подлежащата кост. Нелекувано, възпалението причинява авансирала загуба на кост, в резултат на която настъпва разклащане на зъбите и се стига до тяхната загуба. За възстановяването на пародонтал-

ните дефекти е необходимо тяхното запълване с партикулирана автогенна кост или различни видове костни заместители, което да доведе до костна регенерация. Прилагането на богата на тромбоцити плазма (БТП) като слой над повърхността на поставения графт предизвиква стимулиране на костното възстановяване. При този начин на приложение секретиранияте от тромбоцитите растежни фактори влизат в директен контакт с надлежащото мукопериостално ламбо и подпомагат също и регенерацията на гингивалните тъкани.

Един от начините за възстановяване на беззъбените участъци на челюстните кости е чрез зъбни импланти. Тази хирургична интервенция, заедно с няколко вида предимплантни процедури, представя съвременните тенденции в областта на оралната хирургия. Едно от най-честите приложения на БТП е при поставяне на дентални импланти. Целта на използваната тромбоцитна плазма е стимулиране на процеса на остеоинтеграция между челюстната кост и зъбния имплант, което води до по-ранната негова стабилност. В резултат на по-бързото му вкостяване става възможно реализирането на търсената дъвкателна функция, която е крайна цел при заместване на увредени и липсващи зъби с дентални импланти.

Остеоинтеграцията на имплантите възниква и се определя от клетъчната миграция и диференциация, от формирането и ремоделирането на нова кост по имплантната повърхност. Всеки един от тези процеси е в непосредствена зависимост от наличието на тромбоцитен или обикновен кръвен съсирек. Автоложната концентрирана тромбоцитна плазма може да бъде използвана за стимулиране и подобряване на костното свързване при пациенти, при които се предполага неговото възпрепятстване. Такива са възрастните индивиди, хора с придружаващи заболявания, като диабет, остеопороза или други, където се наблюдава компрометирана костна регенерация. Към тази група се отнасят и клиничните случаи на поставяне на дентални импланти в задните участъци на горната челюст. При здрави организми влиянието на тромбоцитния концентрат се проявява в ускоряване на нормално протичащия костен оздравителен период.

ЦЕЛ

Това проучване цели да покаже ползата от прилагането на автогенна, богата на тромбоцити плазма при възстановяването на пародонтални костни джобове и костния оздравителен процес при поставяне на дентални импланти.

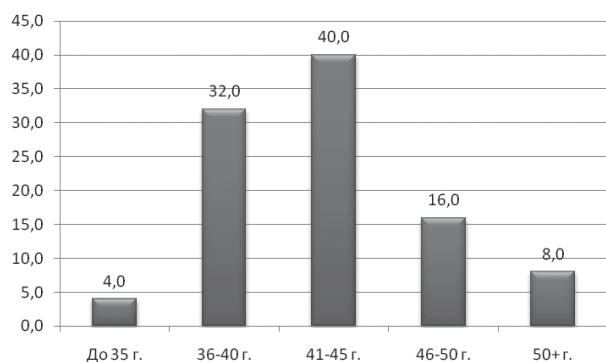
МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проследихме за 6 месеца 25 пациенти, които бяха подложени на операции по повод коригиране на пародонтални костни дефекти и поставяне на зъбни импланти. Те бяха анонимно анкетираны при контролния преглед на 7-ия следоперативен ден и поканени да се явят на втори контролен преглед след 3 месеца, с актуална рентгенова снимка.

Използваните от нас оперативни методи са свързани с ревизията на вертикални пародонтални костни джобове с две или три стени, обхващащи един или няколко зъба, при които се наблюдава загуба на кост. Основната цел е костната регенерация, като се използват различни видове костни пълнители със или без БТП. Те се прилагат за лечение на хроничен пародонтит, придружен от голяма загуба на атачмънт. Чрез пародонталните костни присадки се цели: редукция на дълбочината на джоба, запълване на костните дефекти с кост, възстановяване на клиничния атачмънт и в крайна сметка – регенерация на нова кост, цимент и периодонтален лигамент. Хирургичните намеси по поставяне на дентални импланти извършвахме под локална анестезия. Ние в нашето проучване използвахме такива с кръгло сечение, двукомпонентни, които поставяхме по открит способ, след моделиране на мукопериостално ламбо. Зъбният имплант потапахме в БТП и завивахме с „метчик“ в ложата, която промивахме преди имплантиране, с антибиотик от групата на линкозамидите. Поставянето на зъбните импланти е свързано с формиране на микропроцеп, около 25 микрометра, между металната им титанова повърхност и костната стена, формирана от машинния дрил, необходим за оформяне на имплантната ложка в костта. В него се откриват обичайните клетъчни компоненти: тромбоцити, еритроцити, бели кръвни клетки, както и адхезионните белтъчни молекули на фибрина, фибро- и витронектина. В този случай последните имат водеща роля при кръвосъсирването и образуването на връзката между имплантната повърхност и костта. Когато в костната ложка се постави БТП или им-

плантът преди поставянето му бъде потопен в изолиран тромбоцитен концентрат, моделът на остеоинтеграционния процес е различен. Увеличените тромбоцити в микропроцепа де-гранулират и секретират техните седем растежни фактора – platelet-derived growth factor (три изомера), transforming growth factor (два изомера), vascular endothelial growth factor и epithelial growth factor. В резултат на тяхното действие настъпват стимулиране на остеобластите, клетъчна пролиферация и миграция. Последват процеси на ремоделиране и матурация. Така контактът на имплантната повърхност, обработена или поставена в среда с богата на тромбоцити плазма, способства за ускоряване на остеоинтеграцията. В резултат на нейното действие в микропроцепа се образува своеобразен резервоар, изпълнен с растежни фактори и протеини, допринасящи за ускорената регенерация на костта и меките тъкани. Това е от съществено значение за дългосрочния успех на лечението с дентални импланти.

Извличането на тромбоцитния концентрат правихме непосредствено преди операцията. От антекубиталната вена на пациентите биваше изтеглена около 20 ml цяла венозна кръв в специални вакутейнери. Тях поставяхме в центрофуга, където след установен от нас протокол на въртене, получавахме желаната богата на тромбоцити плазма. БТП използвахме при част от пациентите в нашето проучване.



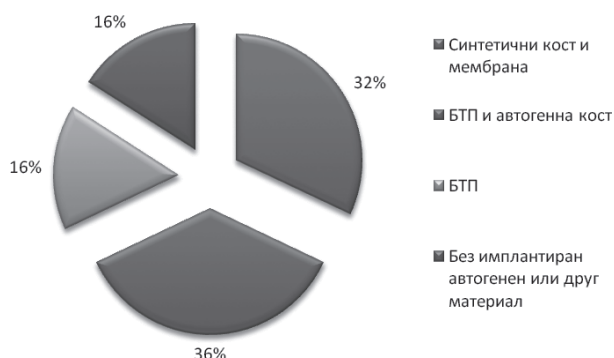
Фиг. 1. Разпределение на пациентите по възраст (относителен дял, $n = 25$)

РЕЗУЛТАТИ

От 25-те участници в изследването 56% са жени и 44% – мъже. Средната възраст на пациентите е 42,28 г., медианата е 41 г., най-младият е на 32, а най-възрастният на 53 г. Стандартното отклонение е 4,58, а 95% доверителен интервал варира от 40,28 до 44,28 г. Пациентите във възрастовата група 41-45 г. се срещат най-често (40%), следвани от по-младите 36-40 г. (32%) и по-възрастните 46-50 г. (16%). Най-слабо са представени лицата до 35 и над 50 г., фиг. 1.

При 36% от пациентите е приложена БТП и автогенна кост, почти толкова (32%) са лекувани със синтетични кост и мембрана, само БТП е използвана при 16%, а при още толкова не е прилаган имплантиран автогенен или друг материал, фиг. 2.

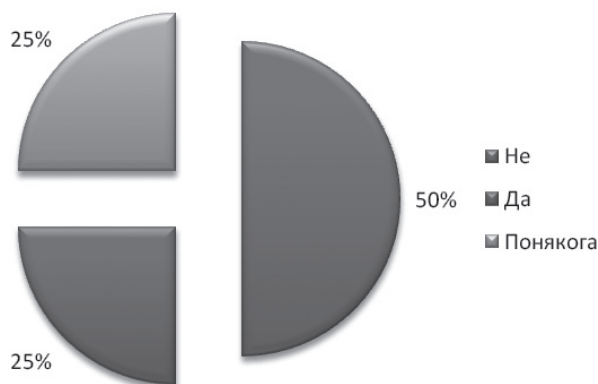
Пациентите се разпределят приблизително поравно в три групи според това дали имат поставен дентален имплант в челюстните кости: 32% имат, но без супраструктура, при 36% е със супраструктура, изпълняваща дъвкателна функция, а при 32% няма такъв имплант. Пациентите с дентален имплант в челюстните кости, но без супраструктура, бяха попитани кога им е поставен имплантът. На половината от тях (50%) това се е случило след третия месец, а на другата половина (50%) – след шестия месец. Пациентите с дентален имплант в челюстните кости със супраструктура, изпълняващ дъвкателна



Фиг. 2. Разпределение на пациентите според използвания материал (относителен дял, $n = 25$)

функция, бяха попитани кога им е било разрешено да се хранят на страната с импланта. Над половината (55,6%) съобщават, че са започнали да натоварват импланта след третия месец, а по 22,2% – след четвъртия и след шестия месец.

Пациентите без поставен дентален имплант в челюстните кости бяха попитани дали имат оплаквания от страна на пародонта. Половината от тях (50%) не са съобщили за оплаквания, при всеки четвърти (25%) е имало оплаквания, а също толкова (25%) съобщават за спорадични проблеми (фиг. 3).



Фиг. 3. Разпределение на пациентите според това дали имат оплаквания от страна на пародонта (относителен дял, $n = 8$)

ОБСЪЖДАНЕ

За оценка на новосформираната кост в различните клинични случаи бяха използвани образни методи – основно ортопантомограма, направена на 3-тия следоперативен месец. С помощта на панорамните рентгенографии от Digital Transtomograph ProMax – Planmeca (64,0 kV 7,0 mA 15,8 s 79,1 mGy/cm²) се обективизираха и бяха сравнявани получените клинични резултати със и без прилагане на богата на тромбоцити плазма. Извършвахме два метода на рентгенографска оценка: субективна оценка и автоматизиран анализ на костната тъкан (Софтуер Adobe Lightroom version 5). Рентгенографиите бяха гледани от специалисти по орална хирургия и колеги радиолози, за да се оцени

качеството на трабекуларната кост в оперативните рани на 3-тия следоперативен месец. По отношение на субективната рентгенографска оценка от орални хирурзи и рентгенолози е избран обикновен метод, предложен от Lind et al., относно класификацията на новосформираната кост, спрямо видимата с просто око трабекуларна структура, като се използват референтни изображения за сравнение. Трите класа, на които се дели според този метод наблюдаваната кост, са: плътна, хетерогенна и такава с частично оформени трабекули. Изследването показва, че няма статистически значима разлика ($p = 0.01$) относно качеството на костта в двете групи пациенти.

Табл. 1. Разпределение спрямо трабекуларната структура на новосъздадената кост в оперативните рани

	Плътна	Хетерогенна	Малко трабекули	Статист. значима разлика
БТП (n = 63)	5 (62,5%)	3 (37,5%)	0 (0%)	0,01
Контрола (n = 62)	1 (12,5%)	3 (37,5%)	4 (50%)	

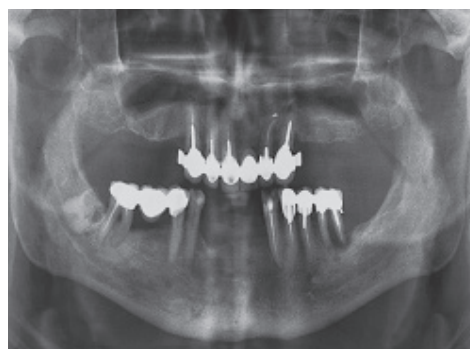
В допълнение на субективния метод се използва автоматизиран софтуерен рентгенологичен анализ, който дава подробна и специфична информация за броя, дължината, ширината и раздалечеността на костните гредички в новосформираната кост. Анализът на трабекуларния модел в оперативните рани 12 седмици след екстракцията с помощта на програмата Adobe Lightroom не показва статистически значими разлики между групите по отношение на новосъздадения обем кост и статистически значима разлика при останалите оценявани параметри. Това обаче не може да се използва, за да се потвърди, че образуваната нова кост в резултат на ТК е с по-висока степен на подредба на костните гредички и костномозъчните пространства поради двумерното изображение на анализираниите рентгенови снимки.

Табл. 2. Разпределение на костния обем и трабекуларната структура според Adobe Lightroom на 12-тата следоперативна седмица

	БТП (n = 63)	Контролна група (N = 62)	Статист. значима разлика
Обем трабекуларна кост	4,7 (13,5)	31,5 (6,9)	p = 0,05
Брой трабекули	2,5 (0,8)	2,2 (0,4)	p = 0,38
Трабекуларна дължина	2,5 (1,1)	1,8 (0,6)	p = 0,16
Трабекуларна ширина	227,8 (109,1)	168,8 (24,5)	p = 0,16
Сепарация на трабекулите	351,7 (261,5)	401,8 (172,3)	p = 0,66



Сн. 1. Пародонтални дефекти при 36-и 47-и зъб



Сн. 2. Три месеца след запълване на дефекта при 47-и зъб с БТП

След анкетното проучване беше направено сравнение между резултатите на двете групи пациенти според използвания материал в случаите на костна аугментация и случаите с корекция на вертикалните пародонтални костни джобове: от една страна, пациенти-

те, на които беше приложена БТП и БТП + автогенна кост, а от друга – тези, при които са използвани синтетични кост и мембрана, както и лицата, при които не е имплантиран автогенен или друг материал. Приложени са методите хи квадрат анализ и t-тест. При про-

Табл. 4. Сравнение на отговорите на пациентите със и без приложена БТП (хи квадрат анализ, екзактен тест на Фишер и t-тест)

Променлива	Тест	p	Cramer's V	Ср.ар. на групата с БТП	Ср.ар. на групата без БТП
Пол	Fischer's Exact test	0,695			
Възраст	t-тест	0,788		42,54	42,00
Диагноза	χ^2	0,965			
№ 1 Каква беше причината да посетите клиниката по ОЧЛЧХ	χ^2	0,965			
№ 2 Имате ли постоперативна болка и оток	Fischer's Exact test	0,004	0,614		
№ 3 Имате ли поставен дентален имплант в челюстните кости	χ^2	0,965			
№ 4 Кога Ви поставиха зъбния (зъбните) имплант(и)	Fischer's Exact test	0,029	1,000		
№ 5 Кога Ви натовариха импланта (започнахте да се храните на него)	χ^2	0,011	1,000		
№ 6 Имате ли оплаквания от страна на пародонта	χ^2	0,018	1,000		

менливите само с два отговора е взет предвид резултатът от екзактния тест на Фишер, вместо на хи квадрат анализа.

Двете групи не се различават съществено според пола, възрастта, причината за посещение в клиниката и наличието на дентален имплант в челюстните кости ($p > 0,05$). При останалите променливи, които отразяват следоперативния период, се наблюдават значими различия между групите със и без приложена БТП ($p < 0,05$), като силата на връзката варира от умерена (Cramer's $V \approx 0,6$) до много силна (Cramer's $V > 0,9$). При пациентите, на които е приложено лечение с БТП, много по-рядко са били налице постоперативна болка и оток. Всички пациенти, третирани с БТП, на които е поставен имплант, това се е случило след третия месец, докато при другата група – след 6-ия; натоварването на импланта при пациентите, третирани с БТП, е започнало по-рано, а оплакванията от страна на пародонта в тази група липсват. Тук връзките са много силни, но данните се ба-

зират на едва 8-9 случая, което не дава възможност за категорични изводи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оралната хирургия е представена от оперативни процедури, включващи както традиционните хирургични и конвенционални зъбни екстракции, така и съвременни интервенции като латералния синус лифт, разцепване на алвеоларния гребен (split-ridge), хоризонтална и вертикална костна аугментация, пародонтална хирургия – GBR/GTR, дентална имплантология. Те представляват нова насока в предпротетичната и предимплантната хирургия, които имат за цел да осигурят по-добро дентално здраве на пациентите за по-кратки срокове. За осигуряването на повишено качество на живот на пациента чрез постигане на максимално дентално здраве значение оказва и прилагането на БТП. Тя, със своя стимулиращ и регенеративен ефект върху костни и меки тъкани, съкращава времето на постоперативния възстановителен период наполовина.

Библиография

1. Kaur M, Ramakrishnan T, Amblavanan N, Emmadi P. Effect of platelet-rich plasma and bioactive glass in the treatment of intrabony defects – a split-mouth study in humans. *Braz Oral Sci.* 2010; 9(2):108-114
2. Klein MO, Kämmerer, PW, Scholz T et al. Modulation of platelet activation and initial cytokine release by alloplastic bone substitute materials. *Clin Oral Implants Res.* 2010 Mar;21(3):336-45.
3. Bertrand-Duchesne MP, Grenier D, Gagnon G. Epidermal growth factor released from platelet-rich plasma promotes endothelial cell proliferation in vitro. *J Periodontal Res.* 2010;45(1):87-93.
4. Nayar U, Iyer S. Implant Site Development Part II. *Int J Clin Implant Dentistry.* 2010 2(1):13-22.
5. Yilmaz S, Cakar G, Ipci SD et al. Regenerative treatment with platelet-rich plasma combined with a bovine-derived xenograft in smokers and non-smokers: 12-month clinical and radiographic results. *J Clin Periodontol.* 2010 Jan;37(1):80-7.
6. Nagata MJ, Melo LG, Messori MR et al. Effect of platelet-rich plasma on bone healing of autogenous bone grafts in critical-size defects. *J Clin Periodontol.* 2009 Sep;36(9):775-83.
7. Torres J, Tamimi F, Martinez PP, et al. Effect of platelet-rich plasma on sinus lifting: a randomized-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2009 Aug;36(8):677-87.
8. Чешмеджиева А. Приложение на аутологна богата на тромбоцити плазма в оралната хирургия. Дисерт., М., 2015.

Адрес за кореспонденция:

Доц. Росен Коларов
rossen_kolarov@mail.bg

Address for correspondence:

Assoc. Prof. Rosen Kolarov
rossen_kolarov@mail.bg

МОДЕЛ ЗА РЕФЕРЕНТНО ЦЕНООБРАЗУВАНЕ НА ЦЕЛЕВИТЕ ОНКОЛОГИЧНИ ТЕРАПИИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА АВАНСИРАЛ/МЕТАСТАЗЕН БЪБРЕЧНОКЛЕТЪЧЕН КАРЦИНОМ, ОСНОВАНО НА СРАВНИТЕЛНА ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ В БЪЛГАРИЯ, 2017 Г.

Т. Веков¹, Ж. Колев²

¹Факултет по фармация, МУ – Плевен

²Факултет по фармация, МУ – Варна

Резюме. Целта на изследването е да се направи сравнителен анализ на бюджетното въздействие на целевите терапии за лечение на пациенти с авансирал/метастазен бъбречноклетъчен карцином при два сценария. Първият отразява реалната нормативна практика за ценообразуване, основано на референтна стойност, изчислена за INN и лекарствена форма, при който анализираниите лекарствени терапии не се реферират взаимно. Вторият прогнозира размера на публичните разходи при ценообразуване, основано на референтна стойност, изчислена за инкременталното съотношение на допълнителни здравни разходи и ползи (ICER) на терапевтичните алтернативи. Сравнителното оценяване на sorafenib (SOR), temsirolimus (TEM), sunitinib (SUN), pazopanib (PAZ), bevacizumab/interferon alpha (BEV/IFN) се базира на мрежов метаанализ от оценки на здравните технологии, проведени в други държави. За изчисляване на стойността на годишните публични разходи са използвани референтните цени на лекарствените продукти от Позитивен лекарствен списък към октомври 2017 г. В настоящото изследване моделираното приложение на ICER реферирание в групата на целевите лекарствени продукти за лечение на метастазен бъбречноклетъчен карцином в сравнение с INN реферирание постига намаляване на публичните разходи с 35,8 млн. лв. за петгодишен времеви хоризонт.

Ключови думи: авансирал/метастазен бъбречноклетъчен карцином, целеви лекарствени терапии, бюджетно въздействие, референтно реимбурсиране

MODEL FOR REFERRAL REIMBURSEMENT OF THE TARGETED DRUG THERAPIES FOR TREATMENT OF ADVANCED/METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA, BASED ON THE COMPARISON OF HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENTS IN BULGARIA, 2017

T. Vekov¹, Zh. Kolev²

¹Faculty of Pharmacy, Medical University – Pleven

²Faculty of Pharmacy, Medical University – Varna

Abstract. The aim of the study was to make a comparative analysis of the budgetary impact of targeted therapies for the treatment of patients with advanced/metastatic renal cell carcinoma in two scenarios. The first reflects the real normative practice of pricing based on a reference value calculated for INNs and a drug form in which the analyzed drug therapies does not refer to each other. The second predicts the amount of public spending on pricing based on a reference value calculated for incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of the analyzed therapeutic alternatives. The benchmarking of sorafenib (SOR), temsirolimus (TEM), sunitinib (SUN), pazopanib (PAZ), bevacizumab/interferon alpha (BEV/IFN) was based on a network meta-analysis of health technology assessments conducted in other countries. For the calculation of the value of the annual public expenditure, reference prices for medicinal products from the Positive Drug List were used as of

Octobre 2017. In this group of medicinal products, the use of INN reference cost-based pricing is inapplicable as there are no alternative competitive therapies. In the present study, the modeling of ICER referral in the target drug group for metastatic renal cell carcinoma compared to INN referral achieved a reduction in public spending by BGN 35,8 million over a five-year time horizon.

Key words: advanced/metastatic renal cell carcinoma, target drug therapies, budget impact, reference reimbursement

ВЪВЕДЕНИЕ

Съвременните тенденции в лекарствената политика на икономически развитите страни са фокусирани върху оценка на здравните технологии, която измерва съотношението на добавената стойност за пациента и добавените разходи на една лекарствена терапия в сравнение с всички други алтернативи за лечение на определено заболяване.

Този подход е известен като ценообразуване на база стойността за пациента (value based pricing, VBP) [1]. Представлява механизъм, който осигурява достъп на пациентите до лекарствени терапии чрез обвързване на цените, които заплащат здравните фондове, със здравната стойност, която получават пациентите.

Целта на оценката на здравните технологии и VBP е да бъдат възнаградени здравните иновации, които са насочени към терапевтични области със значително ниво на неудовлетворена нужда.

Съвременните специалисти по лекарствена политика считат, че разбирането на начина, по който VBP се прилага, е от особена важност за фармацевтичната индустрия.

Правилното приложение на VBP би създадо стимули, които ще се отразят на маркетинговото поведение на фармацевтичната индустрия относно стратегиите за научноизследователска и развойна дейност, ценообразуването и пускането на пазара на лекарствените продукти, както и повишаването на ефективността на платците, относно въвеждането и реимбурсирането на нови здравни технологии (2).

Основните инструменти на лекарствената политика в България към 2017 г. са вътреш-

ното и външното референтно ценообразуване. Оценката на здравните технологии е неукрепнал едногодишен процес, прилаган единствено спрямо иновативните лекарствени продукти, кандидати за включване в Позитивен лекарствен списък (ПЛС). Референтната стойност на лекарствените продукти, заплащана напълно или частично от публичния фонд НЗОК, се изчислява за международно непатентно наименование (international nonproprietary name, INN) и лекарствена форма, съгласно нормативните изисквания (3).

Регламентирано по този начин, референтното ценообразуване е ефективно само в случаите, когато за едно INN съществуват конкурентни търговски марки, но не и в случаите, когато липсват генерични аналози.

В настоящото изследване е извършен сравнителен анализ на бюджетното въздействие на напълно реимбурсираните от НЗОК целеви лекарствени терапии за авансирал/метастазен бъбречноклетъчен карцином (мБКК) при два сценария: 1) определяне на референтна реимбурсирана стойност на ниво INN, съгласно актуалното законодателство, и 2) моделиране на бюджетното въздействие при определяне на референтна реимбурсирана стойност на ниво инкрементално съотношение на допълнителни здравни разходи и ползи (incremental cost-effectiveness ratio, ICER).

В изследването са включени български епидемиологични данни, публикувани от Националния раков регистър (4).

През 2012 г. в България са регистрирани 694 нови случая на БКК, от които 68% са при мъже. Фактическата заболяемост е 13,3/

100 000 мъже и 5,9/100 000 жени. Същата година от БКК са починали 343 пациенти, от които 69,7% са мъже. Регистрираната смъртност е 6,7/100 000 мъже (2,3%) и 2,8/100 000 жени (1,4%). Общата регистрирана смъртност е 4,7/100 000 население (1,9%). Съгласно данните на Националния раков регистър тенденциите в показателите за заболяемост и смъртност от БКК са за увеличение и при двата пола, по-добре изразено при мъжете. Средното увеличение на заболяемостта годишно е приблизително 0,5%.

Релативната петгодишна преживяемост от БКК в България е 43,0% при мъжете, 55,7% при жените и 47,4% общо за двата пола. Тези нива на петгодишна преживяемост са значително по-ниски от средните за Европа – 61,0% (4).

Статистическите данни обосновават социалната значимост на заболяването и непрекъснато увеличаващите се публични разходи за лечението му.

ЦЕЛ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Сравнителен анализ на бюджетното въздействие на целевите терапии за лечение на пациенти с мБКК в условията на два сценария. Първият отразява реалната нормативна практика за ценообразуване, основано на референтна стойност, изчислена за INN и лекарствена форма, при който алтернативните иновативни лекарствени терапии не се реферират взаимно. Вторият сценарий прогнозира стойността на публичните разходи при ценообразуване, основано на VBP и референтна стойност, изчислена за инкременталното съотношение на допълнителни здравни разходи и ползи (ICER) на терапевтичните алтернативи. Целта на сравнителния анализ е да се установи влиянието на VBP и оценката на здравните технологии върху стойността на публичните разходи за лечение на пациенти с мБКК в България за петгодишен период.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Сравнителното оценяване на алтернативните терапии за лечение на мБКК е основано на мрежов метаанализ на данни от оценки на здравни технологии, проведени в други страни. В метаанализа са включени и моделирани локални данни за разходната ефективност на sorafenib (SOR), temsirolimus (TEM), sunitinib (SUN), pazopanib (PAZ), bevacizumab/interferon alpha (BEV/IFN). Използван е модел на Марков с три здравни състояния, гледна точка на платеца и доживотен хоризонт. Здравните разходи и ползи са дисконтирани с 5% годишно.

За изчисляване на стойността на годишните публични разходи са използвани референтните цени на лекарствените продукти, публикувани в ПЛС, към октомври 2017 г.

Резултатите от взаимното рефериране на алтернативните терапии са изчислени на база моделирани цени на лекарствените продукти, реферирани спрямо терапията с най-добро инкрементално съотношение на разходи и здравни ползи (ICER).

РЕЗУЛТАТИ

Литературното търсене в базите данни MEDLINE, EMBASE, Cochrane library, обхващащо периода януари 2008-октомври 2017, установи 10 релевантни оценки на таргетни терапии за лечение на мБКК. Основните параметри на публикуваните икономически оценки, проведени в други страни, са представени в табл. 1, а структурата на проведения мрежов метаанализ – на фиг. 1. Наличието на обща терапевтична алтернатива IFN позволява извършването на косвено сравнение между SOR, SUN, TEM, PAZ и BEV/IFN, отразено в настоящото изследване.

Приложен е модел на Марков с три възможни здравни състояния (фиг. 2). Цикълът на модела е шестмесечен, а времевият хоризонт – до живот. Здравните ползи и разходи са дисконтирани с 5% годишно.

Таблица 1. Основни параметри на икономически оценки на терапии за лечение на мБКК

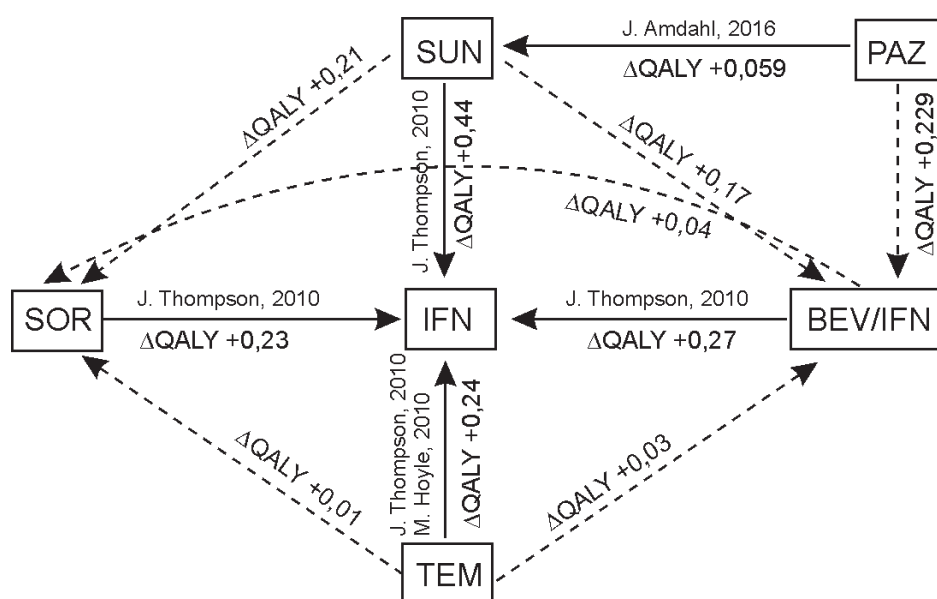
Автор, година	Страна	Целева популация	Основни параметри	Алтернативни терапии	Δ QALY	Δ costs	ICER
J. Thompson et al., 2010 [5]	Великобритания	мБКК, първа линия терапия	Перспектива: здрава, платец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: 10 години Дисконтиране: 3,0% Модел: rep TAG модел Анализ на чувствителността: PSA	BEV/IFN vs. IFN	+0,27	+£ 45 435	+£ 171 301/QALY
				SUN vs. IFN	+0,44	+£ 31 185	+£ 71 462/QALY
				TEM vs. IFN	+0,24	+£ 19 276	+£ 81 687/QALY
				SOR vs. IFN	+0,23	+£ 24 001	+£ 102 498/QALY
A. Benedict et al., 2011 [6]	САЩ	мБКК, първа линия терапия	Перспектива: здрава, платец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3,5% Модел: модел на Марков Анализ на чувствителността: PSA	SUN vs. SOR	+0,17	-\$ 13 576	SUN доминира
				SUN vs. BEV/IFN	+0,16	-\$ 67 798	SUN доминира
				SUN vs. SOR	+0,27	NIS 66 384	NIS 245 869/QALY
				SUN vs. BEV/IFN	+0,08	-NIS 77 275	SUN доминира
B. Wu, et al., 2012 [8]	Китай	мБКК, първа линия терапия	Перспектива: здрава, платец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: 10 години Дисконтиране: 5,0% Модел: модел на Марков Анализ на чувствителността: PSA	SUN vs. TEM	+0,08	-NIS 37 037	SUN доминира
				BEV/IFN vs. IFN	+0,12	+\$ 146 244	\$ 1 218 700/QALY
				SUN vs. IFN	+0,29	+\$ 63 358	\$ 218 470/QALY
				SUN vs. SOR	+0,17	-€ 1124	SUN доминира
A. Calvo et al., 2011 [9]	Испания	мБКК, първа линия терапия	Перспектива: здрава, платец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: 10 години Дисконтиране: 3,0% Модел: модел на Марков Анализ на чувствителността: PSA	SUN vs. BEV/IFN	+0,16	-€ 23 218	SUN доминира



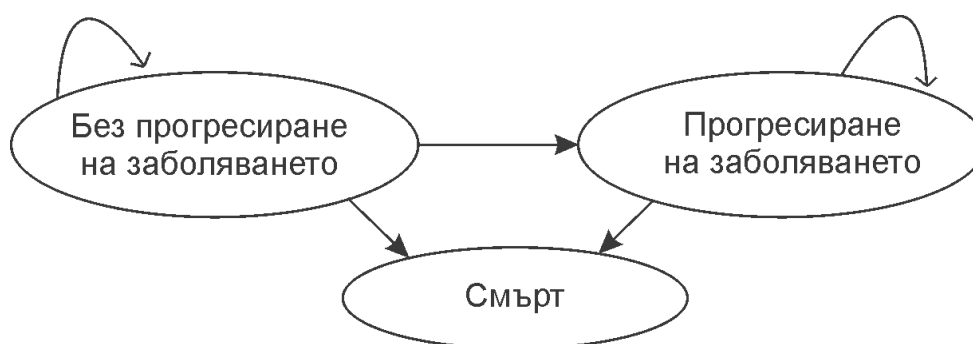
ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

M. Hoyle et al., 2010 [10]	Велико-британия	мБКК, първа линия терапия	Перспектива: здрава, платец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3,5% Модел на Марков Анализ на чувствителността: PSA	TEM vs. IFN	+0,24	+£ 22 331	£ 94 632/QALY
J. Amdahl et al., 2016 [11]	Канада	мБКК, първа линия терапия	Перспектива: здрава, платец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3,5% Модел на Марков Анализ на чувствителността: PSA	PAZ vs. SUN	+0,059	-\$ 10 293	PAZ доминира
H. Nakhaipour et al., 2014 [12]	САЩ	мБКК, първа линия терапия	Перспектива: здрава, платец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: 3 години Дисконтиране: 3,0% Модел на Марков Анализ на чувствителността: PSA	PAZ vs. SUN	+0,09	-\$ 6828	PAZ доминира
C. Pepe et al., 2013 [13]	Бразилия	мБКК, първа линия терапия	Перспектива: здрава, платец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: 2 години Дисконтиране: 5,0% Модел на Марков Анализ на чувствителността: PSA	SUN vs. BEV/IFN	+0,05	-BRL 61 019	SUN доминира
				PAZ vs. BEV/IFN	+0,02	-BRL 92 552	PAZ доминира
				SUN vs. PAZ	+0,03	+BRL 31 533	BRL 1 051 000/QALY
G. Elisis et al., 2014 [14]	Египет	мБКК, първа линия терапия	Перспектива: здрава, платец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: 10 години Дисконтиране: 3,5% Модел на Марков Анализ на чувствителността: PSA	PAZ vs. SUN	+0,051	-EGP 1 020 543	PAZ доминира

Използвани съкращения: БКК – бъбречноклетъчен карцином, SOR – sorafenib, TEM – temsirolimus, SUN – sunitinib, IFN – interferon alpha, PAZ – pazopanib, BEV – bevacizumab, QALY – quality-adjusted life years, ICER – incremental cost-effectiveness ratio, PSA – probabilistic sensitivity analysis



Фиг. 1. Структура на мрежовия метаанализ



Фиг. 2. Структура на модела

Изчислените стойности на съотношенията на допълнителните здравни ползи и разходи на алтернативните терапии за лечение на мБКК на база цени в ПЛС към октомври 2017 г. са представени в табл. 2.

Резултатите за терапевтична ефикасност, комбинирани с анализа на разходите за лекарствени терапии, които установи най-ниски разходи за PAZ за годишен терапевтичен цикъл (65 878 лв.), определят извода, че PAZ е референтен продукт от гледна точка на разходната ефективност в групата терапевтични алтернативи за лечение на мБКК в България към октомври 2017 г.

При прилагане на реимбурсен подход, определящ референтната стойност на разглежданата терапевтична група на ниво инкрементално съотношение (ICER), вместо на ниво международно непатентно наименование (INN), реимбурсираните разходи и съответно цени на лекарствени терапии е необходимо да бъдат редуцирани до стойностите, представени в табл. 3.

Сравнителният анализ на реалното бюджетно въздействие при референтно ценообразуване за INN и моделираното бюджетно въздействие при прилагане на VBP (ICER рефериране) за петгодишен бъдещ период е представен в табл. 4.

Табл. 2. Δ QALY, Δ costs, ICER на алтернативните терапии за лечение на мБКК, октомври 2017 г.

Терапевтични алтернативи	Δ QALY	Δ costs, лв.	ICER, лв./QALY
BEV/IFN vs. SOR	+0,04	+33 488	837 203 лв./QALY
BEV/IFN vs. TEM	+0,03	+51 798	1 726 593 лв./QALY
SUN vs. BEV/IFN	+0,17	-45 504	SUN доминира
PAZ vs. BEV/IFN	+0,229	-57 467	PAZ доминира

Табл. 3. Редуциране на цените и годишните разходи на терапевтичните алтернативи за лечение на мБКК при ICER рефериране спрямо PAZ

Терапевтични алтернативи	Максимална цена за годишна терапия, лв.	Относителен дял на редуциране на референтната цена, %	Нова референтна цена за единица активно вещество, лв./mg
SUN	≤ 65 813	18%	5,24657
SOR	≤ 56 463	37%	0,19389
TEM	≤ 56 813	21%	43,4787
BEV/IFN	≤ 57 863	53%	2,53396

Табл. 4. Сравнителен анализ на бюджетното въздействие на терапии за лечение на мБКК при INN и ICER рефериране

Терапевтични алтернативи	Година 1, лв.		Година 2, лв.		Година 3, лв.		Година 4, лв.		Година 5, лв.	
	INN	ICER	INN	ICER	INN	ICER	INN	ICER	INN	ICER
PAZ	7 905 360	7 905 360	8 037 116	8 037 116	8 168 872	8 168 872	8 234 750	8 234 750	8 366 506	8 366 506
SUN	7 784 100	6 381 300	7 784 100	6 381 300	7 784 100	6 381 300	7 784 100	6 381 300	7 784 100	6 381 300
SOR	7 189 200	4 517 040	7 189 200	4 517 040	7 189 200	4 517 040	7 189 200	4 517 040	7 189 200	4 517 040
TEM	715 470	568 130	715 470	568 130	715 470	568 130	715 470	568 130	715 470	568 130
BEV/IFN	5 550 525	2 603 835	5 550 525	2 603 835	5 550 525	2 603 835	5 550 525	2 603 835	5 550 525	2 603 835
Общо	29 144 655	21 975 665	29 276 411	22 107 421	29 408 167	22 239 177	29 474 045	22 305 055	29 605 801	22 436 811

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение на анализа на бюджетното въздействие може да бъде обобщено, че VBP подходът, основан на ICER рефериране, спестява значителни финансови ресурси и подобрява ефективността на локалната клинична практика.

При прилагане на ICER рефериране разходите за лечение на целевата група пациенти могат да бъдат намалени с 35,8 млн. лв. за петгодишен времеви хоризонт в сравне-

ние с прилаганото в практиката INN рефериране.

Средният годишен разход за пациент при ICER рефериране се намалява с 19 992 лв. (-24,4%).

Увеличението на публичните разходи за лечение на пациенти с мБКК от година 1 до година 5 и при двата сценария се дължи единствено на увеличения брой пациенти, резултат от тенденциите за промяна на епидемиологичните показатели за заболяемост и смъртност.

Библиография

1. Hinterhuber, A. Towards value-based pricing – An integrative framework for decision making. *Industrial Marketing Management* 2004, 33 (8) 765-778.
2. Sussex J, Towse A, Devlin N. Operationalizing value-based pricing of medicines : a taxonomy of approaches. *Pharmacoeconomics*. 2013 Jan;31(1):1-10.
3. Наредба за условията, правилата и реда за регулиране и регистриране на цените на лекарствените продукти, ДВ бр. 40, 30 април 2013 г.
4. Национална онкологична болница, Заболяемост от рак в България, 2012, Български национален раков регистър, т. 23, 2014.
5. Thompson Coon J, Hoyle M, Green C, et al. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2010 Jan;14(2):1-184
6. Benedict A, Figlin RA, Sandström P, et al. Economic evaluation of new targeted therapies for the first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2011;108(5):665-72.
7. Greenberg D. Economic evaluation of Sunitinib, Sorafenib, Bevacizumab/interferon alpha and Temsirolimus in first line treatment of metastatic renal cell carcinoma in Israel. *Value Health*. 2009, 12(3) A29.
8. Bin Wu, Baijun Dong, Yuejuan Xu, et al. Economic Evaluation of First-Line Treatments for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Cost-Effectiveness Analysis in A Health Resource – Limited Setting. *PLoS One*. 2012; 7(3): e32530.
9. Calvo Aller E, Maroto P, Kreif N, et al. Cost-effectiveness evaluation of sunitinib as first-line targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma in Spain. *Clin Transl Oncol*. 2011;13(12):869-77.
10. Hoyle M, Green C, Thompson-Coon J, et al. Cost-effectiveness of temsirolimus for first line treatment of advanced renal cell carcinoma. *Value Health*. 2010 Jan-Feb;13(1):61-8.
11. Amdahl, BS, Diaz J, Park J et al. Cost-effectiveness of pazopanib compared with sunitinib in metastatic renal cell carcinoma in Canada. *Curr Oncol*; 2016, 23(4).
12. Nakhaipour HR, Delea T, Amdahl J et al. Cost-effectiveness of pazopanib (PAZ) versus sunitinib (SUN) as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients in the United States. *J Clin Oncol* 2014, 32, Absrt. E17551.
13. Pepe C, Sedlmayer C, Machado M. Cost-Effectiveness of Pazopanib as First Line Treatment for Metastatic Renal Cell Carcinoma in Brazil: Updated Analysis. *Value Health*; 2013; 16(7) A685.
14. Elsis G, Hassouna A, Abu Taleb A, et al. Cost-Effectiveness of Pazopanib Versus Sunitinib in Egyptian Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma From the Health Insurance Perspective: A Markov Model. *Value Health* 4, 17(3), A90-A91.

Адрес за кореспонденция:

Проф. Тони Веков
Факултет по фармация, МУ
ул. „Св. Кл. Охридски“ № 1
5800 Плевен
e-mail: t.vekov.mu.pleven@abv.bg

Address for correspondence:

Prof. Toni Vekov
Faculty of Pharmacy, Medical University
1, Sv. Kl. Ohridski St.
Bg – 5800 Pleven
e-mail: t.vekov.mu.pleven@abv.bg

НЕФРОЗЕН СИНДРОМ ПРИ ПАЦИЕНТ С БОЛЕСТТА НА КАСТЕЛМАН

Б. Богов¹, М. Николова¹, Р. Кръстева¹, М. Любомирова¹, М. Христова¹,
Е. Найденова², Д. Стоянов²

¹Клиника по нефрология, Катедра по вътрешни болести, МУ – София

²МЦ „Алфа Медик“ – Силистра

Резюме. Болестта на Кастелман (ангиофоликуларна хиперплазия на лимфните възли) е рядко заболяване, което обхваща хетерогенна група лимфопролиферативни състояния. Болестта се проявява в две основни форми с различна прогноза – уницентрична (бенигна и локализирана форма) и мултицентрична (системно заболяване с фенерализирана периферна лимфаденопатия, хепатоспленомегалия, фебрилитет и нощни изпотявания, развиваща се на фона на имunosупресия или инфекция с HHV). Авторите представят случай на болестта на Кастелман с тромбоза на вена кава инфериор, нефрозен синдром и съвременните познания за патогенезата, еволюцията и лечението на това рядко заболяване.

Ключови думи: болест на Кастелман, тромбоза, нефрозен синдром, лечение

NEPHROTIC SYNDROME IN A MALE PATIENT WITH CASTELMAN'S DISEASE

B. Bogov¹, M. Nikolova¹, R. Krasteva¹, M. Lyubomirova¹, M. Hristova¹,
E. Naidenova², D. Stoianov²

¹Clinic of Nephrology, Department of Internal Medicine, Medical University – Sofia

²Medical Centre Alfamedic Ltd. – Silistra

Abstract. Castleman's disease (angiofollicular lymph node hyperplasia) is a rare disease comprising of a heterogenous group of lymphoproliferative disorders. The disease has two distinct forms with different prognosis unicentric (benign and localized disease) and multicentric (systemic condition with generalized peripheral lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, fever and night sweats, usually associated with immunosuppression and HHV-8 infection). The authors describe a patient with Castleman's disease, thrombosis of vena cava inferior and nephrotic syndrome and present the current knowledge on the pathogenesis, natural course and treatment of this rare disease.

Key words: Castleman's disease, thrombosis, nephrotic syndrome, treatment

Болестта на Кастелман (БК) е описана за първи път през 1956 г. от Бенджамин Кастелман и колеги, които идентифицират серия от пациенти с единични хиперплазирали медиастинални лимфни възли, съдържащи малки, хиалинизирани фоликули с маркирана интерфоликуларна съдова пролиферация (хиалинния съдов вариант на болестта на Кастелман) (1). Същите изследователи по-късно идентифицират лимфни възли с подобна съдова пролиферация, свързана с големи хиперплазирали интерфоликуларни плазма-

тични клетки (плазменоклетъчен вариант на болестта на Кастелман). Хиалинизирани фоликули са наблюдавани при случаи, свързани с вируса на HIV и човешки херпес вирус 8 (HHV-8), представени с хетерогенна група от лимфопролиферативни промени.

Болестта на Кастелман патоанатомично се представя като две различни заболявания (уницентрична и мултицентрична), като прогнозите при двата варианта са различни. Болестта се свързва с множество различни злокачествени заболявания, включително

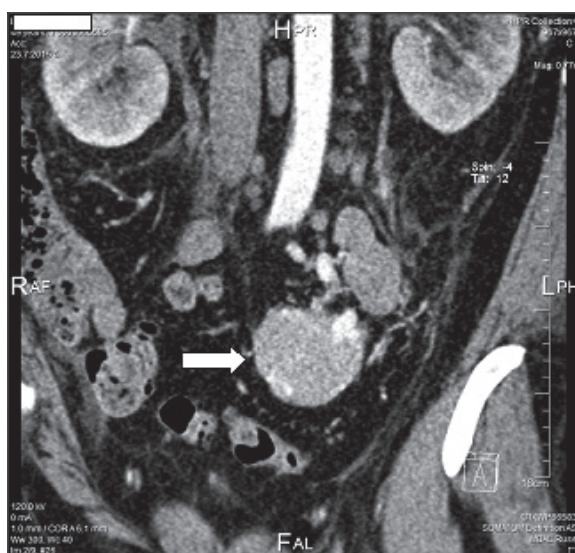
сарком на Капоши, неходжкинов лимфом, синдром POEMS (полиневропатия, органо-мегалия, ендокринопатия, моноклонална гампатия и кожни промени).

Уницентричната форма на болестта на Кас-телман е локализирано заболяване, но със системни прояви в подгрупата заболявания. За разлика от тази форма при мултицентричната се наблюдава системно засягане с обща периферна лимфаденопатия, хепатоспленомегалия, фебрилитет и нощни изпотявания и по-често е свързана с варианта на плазматичните клетки или плазматична дискразия. Патоанатомично БК се представя с три основни варианта:

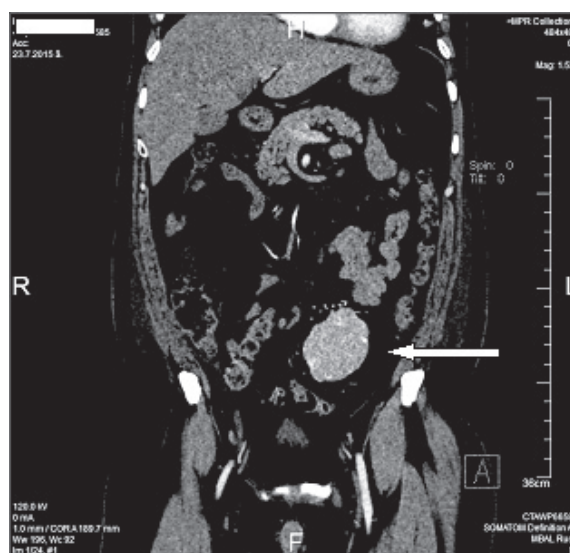
- хиалинен съдов вариант – характеризира се с наличието на патологични фоликули с атрофични или “регресиращи” зародишни центрове, заобиколени от т.нар. „облаковидни” зони, съдържащи малки лимфоцити (фиг. 1) (1). Зародишните центрове, които обичайно са хиалинизирани, се състоят главно от дендритни клетки. При този вариант – хиалинен съдов вариант, дендритните клетки експресират CD21, CD23, CD35 и рецептори на епидермалния растежен фактор. Интрафоликулар-

ната лимфоидна тъкан съдържа множество малки кръвоносни съдове, известни като високи ендотелни венули, облицовани със закръглени, активирани ендотелни клетки. Налични плътни агрегати от плазмацитоидни дендритни клетки могат да бъдат намерени в тези интрафоликуларни тъкани с помощта на имунохистохимични тестове за CD123, но тези клетки не са достатъчно специфични за диагностиката БК.

- при втория вариант – HHV8 или още негативен вариант за плазмените клетки, има хиперплазия на В-клетъчни фоликули (зародишни центрове), както и наличие на “хиалинни съдове” (фиг. 2). В зародишните центрове имат типични реактивни промени, доказващи се на поляризационна светлина. Съдържат множество макрофаги.
- третият вариант – HHV8-положителен за плазмени клетки, се характеризира с нодуларна архитектура и повишен брой фоликули, които се различават от хиперпластичния (фиг. 3). Интерфоликуларно се съдържат пролиферирали кръвоносни съдове и се намират зрели плазматични клетки.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

Този вариант, с тази морфологична характеристика, е причина за развитието на В-клетъчен лимфом (11). Доказването става чрез фиксация и типизация с моноклонални антитела, специфични за вирусните протеини.

ПАТОГЕНЕЗА

Патогенезата на уницентричната форма при болестта на Кастелман е малко известна. Намирането на пролиферирани лимфни възли (ЛВ) с хиперплазирал зародишен център, както и натрупването на имунобласти и плазматични клетки с повишена васкуларизация насочват към болестта, но подобни промени биха могли да бъдат следствие и на нормален отговор към различни имунни стимули. Всъщност подобни промени хистологично се наблюдават при разстройства, свързани с хронична имунна активация, включително аутоимунни заболявания, ревматоиден артрит, както и при различни вродени имунодефицитни състояния.

При мултицентричната форма на БК патогенезата е свързана с прекомерното освобождаване на интерлевкин (IL-6) или свързани с него полипептиди (например хомолог на IL-6, който е кодиран в генома на HHV-8). Ранни проучвания показват, че намаляване на нивата на IL-6, свързани с производството му, при тази форма със системни прояви води до облекчаване на симптомите (2, 3). Таргетните клетки в лимфните възли, отговорни за производството на IL-6, са неясни (4).

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

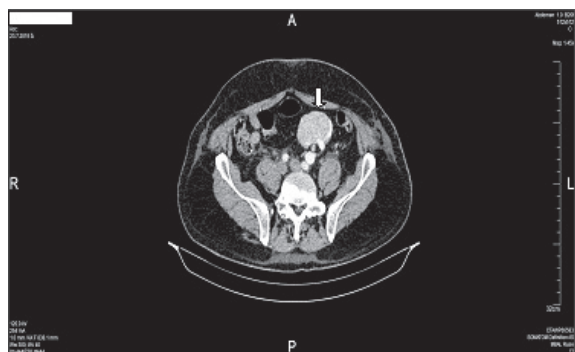
Болестта на Кастелман (UCD) е толкова рядко заболяване, че липсва точна статистика за честотата му. Може да се появи във всяка възраст, но обикновено се среща у по-младите хора. Средната възраст при диагностицирането ѝ е около 35 години (6, 7).

Представяме клиничен случай, създал известни диагностични и в по-малка степен терапевтични затруднения. Касае се за четиридесет и девет годишен мъж, който е хоспитализиран в Клиниката по нефрология на УМБАЛ „Александровска“ през месец август 2015 г. за диагностично уточняване на оточен синдром с протеинурия, хипопротеинемия и хипоалбуминемия. През месец юни 2015 г. получил болка с характер на бъбречна колика вляво, проведено антибиотично лечение без ефект. При направените лабораторни изследвания са установени повишени нива на серумния холестерол и пикочната киселина. Месец по-късно получил болка и в дясната поясна област, във връзка с което е направена абдоминална ехография, при което е установена формация в малкия таз с размер 50 x 60 mm. При направени компютърна (КТ) и магнитнорезонансна томография (МРТ) на корема и малкия таз са установени обтекаеми тромбози на бъбречните вени и вена кава инфериор. Данни за аксесорна слезка. Визуализира се интраперитонеален тумор, разположен вляво, изхождащ най-вероятно от мезото на тънкото черво. Същият наподобява по форма „осморка“, като кранио-каудалният размер е 87 mm, а в аксиална равнина максималният е 60 mm (фиг. 1 и 2).

Ретроперитонеално и мезентериално, по хода на долните мезентериални съдове се откриват множество уголемени лимфни възли, с големина до 25 x 12 mm (фиг. 3).

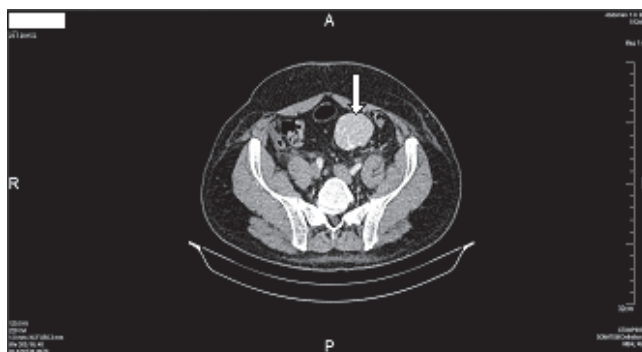
Овоидната формация в малкия таз е с резки очертания и богата васкуларизация с артерио-венозно шънтиране. Контрастното изследване демонстрира „отмиване на контраста“.

Единичен точковиден калцификат във формацията. Последната е неразграничима от разположената по съседство чревна бримка. Контрастира се сравнително хомогенно, без данни за некроза.



Фиг. 4

Овоидна плътна формация по съседство 27 x 28 x 47 mm, с плътност, близка до тази на лимфните възли. Уголемени лимфни възли и по хода на иличаничните съдове (фиг. 4 и 5).



Фиг. 5

Малко количество течност в малък таз. Малък плеврален излив вляво.

От проведените през м. юни лабораторни изследвания: общ белтък 55 g/l, албумин 13-24 g/l, серумен креатинин 85-137 $\mu\text{mol/l}$, серумен холестерол 10 mmol/l , протеинурия 0.5-0.3 g/24 h.

Анамнеза за артериална хипертония, системно лекувана и редовно следена; апендектомия в детска възраст.

Не съобщава за други минали или придружаващи заболявания, алергии, вредни навици или фамилна обремененост.

При постъпването пациентът е в задоволително общо състояние, черен дроб на ребрената дъга, сукусио реналис слабо положително двустранно, отоци до средата на подбедриците, запазени и еднакви периферни артериални пулсации на крайниците двустранно, артериално налягане 110/80 mm Hg. Без други патологични находки от страна на соматичния статус.

От лабораторните изследвания по време на хоспитализацията през месец август 2015 г.: СУЕ 99 mm/l ч, хемоглобин 134 g/l, хематокрит 0.37, еритроцити 4.59 T/l, левкоцити 6.25 G/l, тромбоцити 368 G/l, MCV 81.6 fl, MCH 29.3 pg, урея 6.8 mmol/l , креатинин 100 $\mu\text{mol/l}$, пикоч-

на киселина 467 mmol/l , общ белтък 61.-55.9 g/l, албумин 13.8-24.2 g/l, АСАТ 23 U/l, АЛАТ 12 U/l, алкална фосфатаза 119 U/l, ГГТ 41 G/l, холестерол 11.26 mmol/l , триглицериди 2.94 mmol/l , ПВ 11.8", INR 0.87, фибриноген 11.1 g/l, Д-димер 0.25. Урина: pH 6, специфично тегло 1025, белтък (+) положителен, кръв (-), седимент: 7-8 еритроцита, 4-5 левкоцита на поле, бактерии. Количествена протеинурия 6.2 g/24 часа. Контролно: 0.64 g/24 часа. HBs антиген и анти-HCV антитела – отрицателни. СЕА и С19-9 – в норма.

Ехографията на коремни органи представя черния дроб с увеличени размери, дифузно повишена ехогенност. Жлъчен мехур без конкременти. Панкреас с нормални размери, хиперехогенен. Десен бъбрек 152 mm, паренхим 24 mm, нормална структура, с изпъкващи пирамиди, единични венозни сигнали. Ляв бъбрек 148 mm, паренхим 24 mm, подобна структура. На доплер – двустранно има венозен кръвоток. В интерлобарни артерии RI 0.63 вдясно, 0.64 вляво. Слезка 120 mm. Пикочен мехур б.о. В областта на малкия таз се визуализира добре отграничена формация 70/50 mm, с хетерогенна структура, богато кръвоснабдена на доплерово изследване. Заключение: Ехографски данни за дифузен чернодробен

процес. Дифузен бъбречен процес. Обем-заемаща формация в коремната кухина.

Контролно ехографско изследване: Десен бъбрек 152 mm, паренхим 18 mm, неясни пирамиди, мекотъкнна преграда разделя синуса. Ляв бъбрек 161 mm, паренхим 21 mm, неясни пирамиди, неясна кортико-медуларна граница, ехогенност 0-1 ст. Съдова картина – регистрира се и венозен, и артериален кръвоток. Не може да се проследи бъбречната вена. Вена кава инфериор – няма съдови сигнали в хепаталната ѝ част и при нисък скоростен обхват – единични сигнали пристенно. Лява бъбречна вена – не можа да се изобрази. Съдовата картина на левия бъбрек е с редуциран венозен поток и на пулсов доплер скоростите са по-ниски от тези на десните венозни съдове. Няма динамика в картината на левия бъбрек, но за десния бъбрек – подобрен венозен кръвоток. V_p cm/s – dex-20, sin(v.seg)-9.9; V_{mean} – dex-15, sin(v.seg)-8.9. Направен е опит за извършване на пункционна бъбречна биопсия – не е извършена поради изразено кървене от кожния разрез в началото на манипулацията.

По време на болничния престой пациентът е представен на клиничен колегиум: при наличие от проведени КТ и ЯМР на туморна формация (мезентериален тумор?, лимфом?) в коремната кухина най-вероятно се касае за вторичен гломерулонефрит, но поради повишената паренхимна ехогенност и значително кървене от кожния разрез не се проведе пункционна бъбречна биопсия. Започната е терапия с Фраксипарин 2 x 0.6 ml с.к., влята е двукратно прясно замразена плазма, започнато е патогенетично лечение с Урбазон 120 mg и.в. за 3 дни, след което 80 mg и.в., проведена е гастропротекция. Постигнато е известно подобрене на общото състояние, редукция на периферните отоци и телесното тегло, намаляване на протеинурията. От контролната ехография и от доплеровото изследване се отчита подобрен венозен кръвоток за десния бъбрек, на фона на лечението с Фраксипарин. Резките промени в серумния албумин (13-24) и протеинурия (0.6-6.5-0.6

g/24 h) не са свързани с лечението и може да се обсъжда и загуба на белтъци от гастроинтестинален тракт – ентеропатия. Пациентът е насочен към клиника по хирургия за диагностично уточняване и оперативно лечение на туморната формация и оперативно отстраняване на тромбозите на вена кава инфериор и бъбречните вени. Дадени насоки за продължаване на лечението с Фраксипарин 2 x 0.6 ml с.к, Медрол 80 mg/ден, Улкопрол 40 mg вечер.

Пациентът е хоспитализиран в хирургична клиника, където е извършена иригография – без патологични находки. Доказан е плеврален излив вляво при левостранна плевропневмония и е проведено антибактериално лечение.

В съдова хирургична клиника е извършено стентирание на вена кава инфериор.

През месец септември 2015 г. отново е хоспитализиран в Клиниката по нефрология за оценка на по-нататъчното диагностично и терапевтично поведение. По време на болничния престой според лабораторните резултати е със стабилна бъбречна функция – сер. креатинин 65 $\mu\text{mol/l}$, СУЕ 106 mmol/l ч, хемоглобин 151 g/l; еритроцити 5.6 T/l; хематокрит 0.46; левкоцити (на фона на кортикостероидно лечение) 15.51 G/l, тромбоцити 407 G/l, MCV 82.4 fl, MCH 27.0 pg, ПТ 10.7", INR 0.77, кръвна захар 4.52 mmol/l , общ белтък 51.1 g/l, албумин 15.3 g/l, урея 6.3 mmol/l , креатинин пикочна киселина 275 $\mu\text{mol/l}$, калий 4.1 mmol/l , натрий 138 mmol/l , калций 2.05 mmol/l , коригиран калций спрямо албумина 2.5 mmol/l , фосфати 1.11 mmol/l ; ASAT 34 U/l, ALAT 29 U/l, GGT 73 U/l, алкална фосфатаза 66 U/l, общ холестерол 14.25 mmol/l , триглицериди 5.06 mmol/l , кръвна група AB, Rh (+) положителен. Урина: pH 6, специфично тегло 1020, белтък (2+), глюкоза (-), кетотела (-), уробилиноген неувеличен, билирубин (-), кръв (+) положителна, седимент – 10-12 еритроцита, 6-7 левкоцита на поле. Количество белтък 11.47 g/24 h (диуреза 2000 ml). Контролна 24 ч урина 13.22 g/24 h (диуреза 2000 ml).

Заклучението от абдоминалната ехография сочи дифузен чернодробен процес по типа на стеатоза, бъбречни промени от дифузен тип, обемна формация в малък таз.

При опит за пункционна бъбречна биопсия са извадени част от меки тъкани, без бъбречен паренхим.

По време на болничния престой се проведе лечение с диуретик, Фраксипарин с.к., влияния на Хуман албумин и прясно замразена плазма. Постигна се известно подобрение на общото състояние, редукция на периферните отоци и телесното тегло. Бъбречната функция остана запазена. Персистира високостепенната протеинурия. Пациентът беше насочен към хирургична клиника за оперативно отстраняване на туморната формация и биопсично верифициране.

Под обща анестезия беше извършена експлозивна лапаротомия, при която е визуализирана туморна формация с размер 8-10 cm, ретроперитонеално до радикала на мезосигмата, и втора формация, краниално от първата с размер 2.5 x 3 x 3 cm, останалите коремни и тазови органи – без особености. Описаните формации бяха екстирпирани. Геффрирът показва ангио-фоликуларна хиперплазия, в диференциалнодиагностичен план – лимфопролиферативно заболяване. Трайният хистологичен препарат доказва болест на Кастелман – хиалинно-вакуларен тип, Имунохистохимично: CD3+ реакция в зрели Т-лимфоцити в перифоликуларните зони и в единични такива във фоликулите. CD20+ реакция в зрели В-лимфоцити. CD138+ реакция в единични разпръснати плазмоцити.

Трайният хистологичен препарат от лимфен възел представи лимфонодула със заличен хистологичен строеж от флоридна хиперплазия на мантелно-зонови лимфоцити и такива от паракортекса.

Заклучение: хистологичната картина е най-близка до лимфоиден субтип на болест на Кастелман – хиалинно-вакуларен тип.

Пациентът отново е хоспитализиран в Клиниката по нефрология за продължаване на лечението. От проведените изследвания: СУЕ

90 mm/l ч., хемоглобин 141 g/l, еритроцити 5.08 T/l, левкоцити (на фона на кортикостероидно лечение) 10.3 G/l, тромбоцити 269 G/l, MCV 87 fl, MCH 27.7 pg, ПТ 11", INR 0.79, фибриноген 5.2, кръвна захар 4.47 mmol/l, общ белтък 51.5-58.3 g/l, албумин 20.4-24.4 g/l, урея 3.9 mmol/l, креатинин 75.8-62.9 mcmol/l, пикочна киселина 305 mcmol/l, калий 4.1 mmol/l, калций 2.05 mmol/l, коригиран калций спрямо албумина 2.4 mmol/l, фосфати 1.11 mmol/l, ASAT 23 U/l, ALAT 23 U/l, GGT 67 U/l, алкална фосфатаза 56 U/l, общ холестерол 12.9 mmol/l, триглицериди 3.49 mmol/l. Урина: pH 6, специфично тегло 1015, белтък (2+), кръв следи → (2+). Седимент: 7-10 еритроцита и 2-3 левкоцита на поле → 10-15 еритроцита на поле, хиалинни цилиндри. Количествена протеинурия 7.9 g/24 h (диуреза 3200 ml) à 7.1 g/24 h (диуреза 2000 ml).

Проведен е пулс с кортикостероиди (3 дни x 125 mg метилпреднизолон и.в.) и пулс с циклофосфамид 600 mg и.в.

След дехоспитализацията от Нефрологичната клиника поради кървене от хемороидални възли пациентът по собствено усмотрение спира лечението с нискомолекулен хепарин и се развива тромбоза на дясна феморална вена. При последващо КТ изследване е доказана тромбоза по цялото протежение на стента във вена кава инфериор, както и в областта на вена кава инфериор до бифуркацията, общата илиачна вена вдясно, външната илиачна вена и поплитеалната вена вдясно. Проведено е лечение с конвенционален хепарин, кетонал, детралекс.

След анти тромботичното лечение пациентът е хоспитализиран в хематологична клиника, където са извършени допълнителни изследвания: SUE 110, CRP 15.66, LDH 736 U/l, серумно желязо 9.81, ЖСК 48, анти-ДНК антитела 2.1 U/L, ANA 22.4, ACLA IgM 46.4 U/L, IgG 7.6 U/l, EIA 11.7, RF 5.3 U/l, C3 140, B2MG 3.8, протеинограма: алфа1 – 8%, алфа2 – 11%, бета – 20%, гама – 4%, албумин 50%. HIV отр. Флоуцитометрична ДКК: T-Ly 26.26%, B-Ly 3.36%, Мо 6.74%, Sg 52.1% с фенотип на зрели клетки, St 7.16%; не се установява

наличие на миелобласти (CD45+, CD34+, CD33+). Не се установява наличие на лимфобласти (CD10+). Заключение: от направения флуцитометричен анализ на периферна кръв липсват данни за миело- и лимфопролиферативно хематологично заболяване.

Таблица 1

Лимфоцитни субпопулации	CD маркер	Резултат	Референтни стойности (%)
Общи Т-лимфоцити	CD3+	87.00%	67-76
Активирани Т-лимфоцити	CD3+DR+	15.09%	8.0-15
Т-хелпери	CD4+	53.25%	36-46
Т-цитотоксични/супресори	CD8%	33.63%	31-40
Съотношение Th/Ts		1.58	1.0-1.5
В-лимфоцити	CD19+	9.34	5-16
Общи NK клетки	CD3-/CD16+56+	9.54	9-15

Заключение: общи Т-лимфоцити – значително повишени. Съотношение Th/Ts – на горна граница на референтни стойности. Субпопулация Т-хелпери – повишена. Субпопулация С-супресорни/цитотоксични лимфоцити – в референтни граници. В-лимфоцити, NK клетки – в референтни граници.

Проведената КТ на гръден кош, абдомен и малък таз демонстрира стент в долна празна вена без данни за тромбоза, абдоминална аорта с нормален диаметър (25 мм), без данни за патологични промени в сканираните органи. Без данни за системен лимфопролиферативен процес.

Преценено е, че оточният синдром и протеинурията са във връзка с тромбоза на вена кава инфериор и бъбречни вени и предвид липсата на хистологична верификация на гломерулната болест е удачно спиране на кортикостероидното лечение.

Пациентите с болест на Кастелман (UCD) са обикновено асимптомни. Повод за търсене на болестта са случайно установени увеличени ЛВ при физикален преглед или образно изследване. Важни за поставяне на диагнозата са КАТ с контраст и флуороредоксиглю-

козната позитронна емисионна томография (FDG-PET), която установява, че заболяването е ограничено до едно място с относително по-ниска стандартизирана стойност на поглъщане (SUV).

Диагнозата се потвърждава при преглед на биопсичен материал на тъкан, обикновено ексцизионна биопсия на лимфен възел.

Протичането на уницентричната форма на БК обичайно е асимптомно. Клиничен интерес предизвиква случайно установен увеличен ЛВ при някое образно изследване. Присъствието и на общи симптоми, като фебрилитет, нощни изпотявания, загуба на тегло или общо неразположение, насочват към търсене на болестта. Нерядко като оплаквания могат да се появят симптоми от органи, предизвикани от натиск от съседни органи, напр. увеличени ЛВ или лезии върху дихателните пътища, натиск върху съдове и др.

Най-често обект на търсене на такива лезии или увеличени ЛВ са гръдният кош (24%), вратът (20%), коремът (18%) и ретроперитонеумът (14%). По-рядко засегнати области са ингвиналните области и тазът. Необичайна локализация на големи лезии е напр. паротидната жлеза. Като клинична изява, макар и в редки случаи, при уницентричната форма може да има хипоалбуминемия и високи нива на съдовия растежен ендотелен фактор (VEGF), периферен оток, плеврални изливи и асцит. Наблюдават се и дерматологични прояви, които включват обрив, хемангиоми и пемфигус, въпреки че последните се наблюдават значително по-често при мултицентричната форма на БК. Знаейки, че болестта се свързва най-често с автоимунни заболявания, наличието на хемолитична анемия, имунна тромбоцитопения и придобит дефицит на фактор VIII не са рядкост.

ЛАБОРАТОРНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

Отклоненията в лабораторните изследвания и при двата варианта включват анемичен синдром, тромбоцитопения, повишена СУЕ, хипоалбуминемия, повишени нива на CRP и високи нива на IL-6. От изследване

на имуноглобулините – се доказва поликлонална хипергамаглобулинемия, заради която е задължително да се направи и имунофиксация за изключване на имуноцитна дискразия (8).

От образните изследвания, приоритетни са КАТ, МРТ, ПЕТ.

- При КАТ се демонстрира добре отграничена туморна маса. По-малките туморни маси обикновено са с хомогенен характер, за разлика от големите маси. Калцификацията е рядка.
- При МРТ се доказва голяма туморна маса, която след въвеждане на контраст, в T1 увеличава своята интензивност, в сравнение с мускулите и хипертензивна T2 фаза. Намират се интралезивно хипоехогенни потоци в T1 и T2, изразяващи васкуларна фаза, както и хипоинтензна зона, разположена централно, изразяваща лезия или некроза.
- При ПЕТ може да се идентифицира участието на ЛВ в процеса, даже и да не са увеличени по размер.

Диференциалната диагноза на БК включва заболявания, които могат да протичат с увеличени лимфни възли и най-вече зависи от морфолоичната картина на изваден ЛВ.

В диференциалната диагноза се включва лимфаденит при токсоплазмоза и при ХИВ, фоликуларна хиперплазия при различни други причини (специфични и неспецифични) и др.

Подтипове на неходжкиновия лимфом, които могат да имитират вариант на БК, хиа-

линносъдов вариант, включват фоликуларен лимфом, мантелноклетъчен лимфом, нодален и маргинално-зонов В-клетъчен лимфом. Всички тези варианти на лимфом имат имунофенотипни характеристики, които се различават от БК, при които се диагностицират моноклонални имуноглобулини. За сравнение и разлика при БК имунофенотипната характеристика е поликлонална.

Диференциална диагноза се прави и с нелекуван ревматоиден артрит, при който се намират интерфоликуларна плазмоцитоза и реактивна фоликуларна хиперплазия, която може да имитира плазмноклетъчен вариант на БК.

По литературни данни, лечението при БК е хирургично, отнасящо се до отстраняване на увеличените ЛВ, особено на такива, които компримират съседни органи (6, 11, 20-23).

Съобщават се единични резултати от благоприятно повлияване на иноперабилни пациенти при лечение с Rituximab (24). Единични са съобщенията и за прилагане на антитела, насочени срещу IL-6. Използването на КС терапия води до облекчаване на симптоматиката, но не и до намаляване на Ту маса. Същото важи и за лъчелечение, при което са налице достатъчно много странични ефекти от терапията. Лъчетерапия с приблизително 30 до 45 Gy може да доведе до пълни и частични ремисия при 10 до 40% (21, 22).

При частична резекция на Ту маси пациентите могат да останат стабилни и асимптомни в продължение на много години (6, 21, 22).

Библиография

1. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer*, 1956; 9:822.
2. Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, et al. Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood*, 1989; 74:1360.
3. Leger-Ravet MB, Peuchmaur M, Devergne O, et al. Interleukin-6 gene expression in Castleman's disease. *Blood*, 1991; 78:2923.
4. Frizzera G. Atypical lymphoproliferative disorders. In: *Neoplastic Hematopathology*, Knowles DM (Ed), Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001; 595.
5. Stone K, Woods E, Szmania SM, et al. Interleukin-6 receptor polymorphism is prevalent in HIV-negative Castleman Disease and is associated with increased soluble interleukin-6 receptor levels. *PLoS One*, 2013; 8:e54610.
6. Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer*, 1972; 29:670.

7. Talat N, Belgaumkar AP, Schulte KM. Surgery in Castleman's disease: a systematic review of 404 published cases. *Ann Surg*, 2012; 255:677.
8. Jongsma TE, Verburg RJ, Geelhoed-Duijvestijn PH. Castleman's disease: A rare lymphoproliferative disorder. *Eur J Intern Med*, 2007; 18:87.
9. Madan R, Chen JH, Trotman-Dickenson B, et al. The spectrum of Castleman's disease: mimics, radiologic pathologic correlation and role of imaging in patient management. *Eur J Radiol*, 2012; 81:123.
10. Du MQ, Liu H, Diss TC, et al. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infects monotypic (IgM lambda) but polyclonal naive B cells in Castleman disease and associated lymphoproliferative disorders. *Blood*, 2001; 97:2130.
11. Dupin N, Diss TL, Kellam P, et al. HHV-8 is associated with a plasmablastic variant of Castleman disease that is linked to HHV-8-positive plasmablastic lymphoma. *Blood*, 2000; 95:1406.
12. Dargent JL, Lespagnard L, Sirtaine N, et al. Plasmablastic microlymphoma occurring in human herpesvirus 8 (HHV-8)-positive multicentric Castleman's disease and featuring a follicular growth pattern. *APMIS*, 2007; 115:869.
13. Peterson BA, Frizzera G. Multicentric Castleman's disease. *Semin Oncol*, 1993; 20:636.
14. Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, et al. Molecular analysis of clonality in Castleman's disease. *Blood* 1995; 86:1131.
15. Radaszkiewicz T, Hansmann ML, Lennert K. Monoclonality and polyclonality of plasma cells in Castleman's disease of the plasma cell variant. *Histopathology* 1989; 14:11.
16. Ohyashiki JH, Ohyashiki K, Kawakubo K, et al. Molecular genetic, cytogenetic, and immunophenotypic analyses in Castleman's disease of the plasma cell type. *Am J Clin Pathol*, 1994; 101:290.
17. Menke DM, Tiemann M, Camoriano JK, et al. Diagnosis of Castleman's disease by identification of an immunophenotypically aberrant population of mantle zone B lymphocytes in paraffin-embedded lymph node biopsies. *Am J Clin Pathol*, 1996; 105:268.
18. Hanson CA, Frizzera G, Patton DF, et al. Clonal rearrangement for immunoglobulin and T-cell receptor genes in systemic Castleman's disease. Association with Epstein-Barr virus. *Am J Pathol*, 1988; 131:84.
19. Hall PA, Donaghy M, Cotter FE, et al. An immunohistological and genotypic study of the plasma cell form of Castleman's disease. *Histopathology* 1989; 14:333.
20. Parravicini C, Corbellino M, Paulli M, et al. Expression of a virus-derived cytokine, KSHV vIL-6, in HIV-seronegative Castleman's disease. *Am J Pathol*, 1997; 151:1517.
21. Bowne WB, Lewis JJ, Filippa DA, et al. The management of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 16 cases and a review of the literature. *Cancer*, 1999; 85:706.
22. Chronowski GM, Ha CS, Wilder RB, et al. Treatment of unicentric and multicentric Castleman disease and the role of radiotherapy. *Cancer*, 2001; 92:670.
23. Herrada J, Cabanillas F, Rice L, et al. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med*, 1998; 128:657.
24. Estephan FF, Elghetany MT, Berry M, Jones DV Jr. Complete remission with anti-CD20 therapy for unicentric, non-HIV-associated, hyaline-vascular type, Castleman's disease. *Cancer Invest*, 2005; 23:191.
25. Maslovsky I, Uriev L, Lugassy G. The heterogeneity of Castleman disease: report of five cases and review of the literature. *Am J Med Sci* 2000; 320:292.
26. Larroche C, Cacoub P, Soulier J, et al. Castleman's disease and lymphoma: report of eight cases in HIV-negative patients and literature review. *Am J Hematol*, 2002; 69:119.
27. Kop EN, MacKenzie MA. Clinical images: Castleman disease and paraneoplastic pemphigus. *CMAJ*, 2010; 182:61.

Адрес за кореспонденция:

Проф. Б. Богов
Клиника по нефрология
УМБАЛ "Александровска"
МУ – София
ул. „Св. Г. Софийски“ № 1
1431 София
e-mail: bbogov@yahoo.com

Address for correspondence:

Prof. B. Bogov
Clinic of Nephrology
University Hospital „Aleksandrovska“
MU – Sofia
1 "Sv. Georgi Sofiyski" St.
Bg – 1431 Sofia
e-mail: bbogov@yahoo.com

НАШИЯТ ОПИТ С ИЗВЪНРЕДНО РЯДКО СРЕЩАНА ФОРМА НА ИМПАКТИРАНИ „ЦЕЛУВАЩИ СЕ МОЛАРИ“

А. Чешмеджиева¹, С. Начев¹, Р. Коларов², Ст. Колев¹

¹Отделение по орална хирургия, ВМА – София,

²Изпълнителна агенция „Медицински одит“ – София

Резюме. „Целуващите се молари“ или „образуването на розетка“ е термин, който се използва, за да опише контактуващите дъвкателни повърхности на импактирани дъвкателни зъби в едно фоликуларно пространство и техните корени, сочещи в противоположни посоки. В някои случаи се срещат „целуващи се молари“, но наличието на двустранни такива е изключително рядко явление в стоматологичната литература и етиологията му все още е неизвестна. В настоящата статия ще опишем нашия опит с тази патология за период от 10 години. В нашия случай, изключително рядката форма на двустранно разположени „целуващи се молари“ е решена по хирургичен път. Клиничният подход в тези случаи представлява хирургична дилема. Може да има много постоперативни усложнения. От друга страна, в някои случаи хирургична интервенция е неизбежна. В литературата са описани малко възможности за лечение. Предполага се, че това явление може да бъде признак на различни общомедицински състояния, които да изискват по-нататъшно проучване. Нашият вариант за лечение е в съгласие с литературата и предполага хирургично отстраняване на всички импактирани дъвкателни зъби.

Ключови думи: целуващи се молари, хирургична интервенция

OUR EXPERIENCE WITH AN EXTREMELY RARE CONDITION OF IMPACTED "KISSING MOLARS"

A. Cheshmedzhieva¹, S. Nachev¹, R. Kolarov², St. Kolev¹

¹Department of Oral surgery, VMA – Sofia, ²Executive Agency „Medical Audit“ – Sofia

Abstract. "Kissing molars" (KM) or "rosette formation" is a term used to describe impacted teeth with contacting occlusal surfaces in a single follicular space and their roots pointing in opposite directions. Kissing molars can be observed rarely in some patients but occurrence of bilateral kissing molars is an extremely rare phenomenon in dental literature and its aetiology is still unknown. In this paper we describe our experience with this pathology for a period of 10 years. In our case, an extremely rare condition of impacted bilateral kissing molars was resolved with surgical extraction. The decision-making for extraction of the asymptomatic kissing molars represents a surgical dilemma. Such cases may present with a risk of numerous surgical complications while in many of them surgical intervention is unavoidable. Few treatment options are described in the literature. This phenomenon can be a sign of various medical conditions that may require further investigation. In this paper our treatment option responds to the literature suggesting surgical removal of both impacted molars at either side of the mandible.

Key words: kissing molars, surgical intervention

ВЪВЕДЕНИЕ

Постоянните зъби са най-често засегнати от проблеми, свързани с пробива, като най-често повлияни са долните и горните трети кътници, максиларните кучешки зъби, централните резци, вторите долни премолари

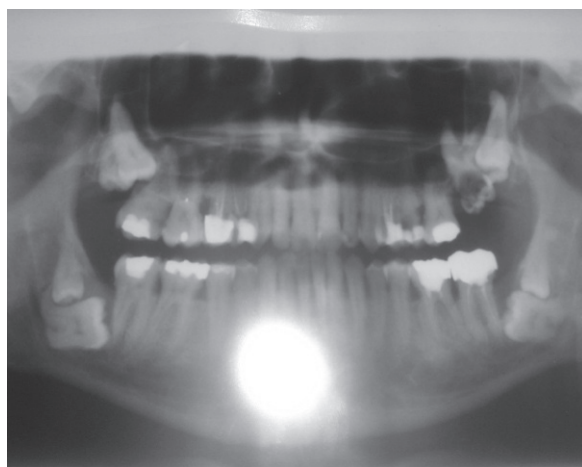
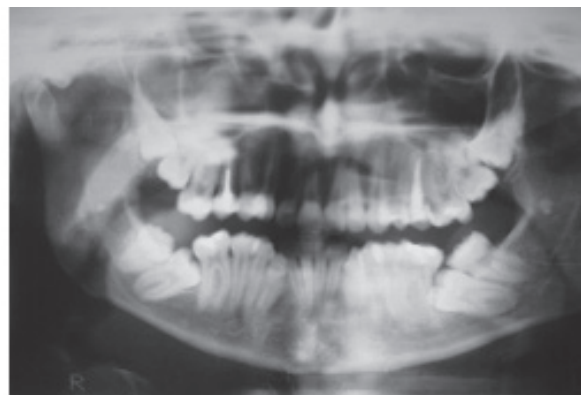
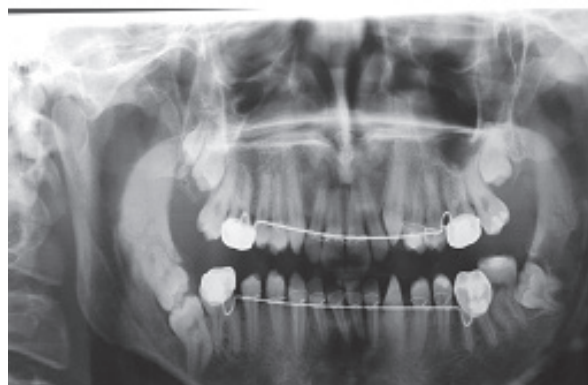
и по-рядко вторите кътници (0.03-0.04% от всички засегнати зъби). Терминът „целуващи се зъби“ или „образуване на розетка“ се отнася до засегнати втори и трети кътници, а понякога и свръхбройни такива, на които основно дъвкателните повърхности на клиничните

корони контактуват помежду си в едно пространство на фоликулите, като корените им сочат в противоположни посоки. Терминът е използван и за описание на подобни състояния на други засегнати молари. Този вид импактирани зъби са описани за първи път от Ван Хуф през 1973 г. В някои случаи може да се видят двустранно разположени "целуващи се" молари, засягащи долната и горната челюст. Те са изключително рядък феномен в денталната литература, като етиологията му все още не е изяснена.

ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

В статията представяме 3 клинични случая на "целуващи се" моларни зъби, които срещнахме в нашата практика за последните 10 години. И тримата пациенти бяха на възраст между 20 и 30 години, като един от тях беше мъж, а другите двама – жени. Всички те бяха приети

в Отделението по орална и лицево-челюстна хирургия с оплакване от подуване в областта на ретинираните молари и болка, ирадираща към медиално разположените от тях зъби. Интраоралното изследване показва разширяване на вестибуларната кортикална плоча и осезаемо мек оток над остатъчния алвеоларен гребен в района на патологичния процес. Общомедицински, състоянието на пациентите е в норма, без никакви данни за предишна алергична реакция, без минали и придружаващи заболявания, без прием на никакви лекарства. При налични ортопантомограми преценихме, че няма нужда от КТ изследване за диагностично уточняване. Рентгенографиите показват, че има двустранно задържане на долните втори и трети кътници във всяка страна на ангулус мандибуле на долната челюст, както и в областта на горночелюстните тубери (фиг. 1).



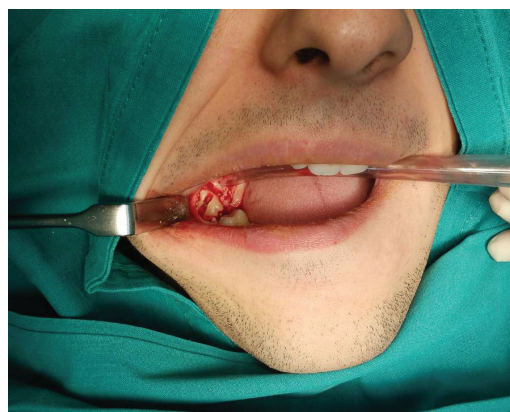
Фиг. 1

Нашият план за лечение бе хирургично отстраняване на „целуващите се“ кътници. Преди операцията се извърши пълен преглед, включително кръвни тестове. Резултатите от тестовете не показаха никакви медицински проблеми. Състоянието на риска определихме като нисък. Операциите и при тримата пациенти се извършиха под местна проводна инфилтрационна анестезия. На пациентите поставихме интрамускулно по 40 мг преднизолон за контролиране на следоперативни усложнения. Направихме L-разрези със скалпел 15 в областта на „целуващите се“ кътници, след което отслоихме вестибуларно мукопериостално ламбо. След това се осъществи необходимата за

разкриване на импактираните зъби остеотомия. Следващата стъпка на операцията бе сепарирането на третите кътници с хирургични борери, което сведе до минимум количеството на отстранената кост и улесни екстракцията. След отстраняване на третия кътник, вторият молар се отстрани чрез същия подход. След отстраняване на „целуващите се“ кътници, промихме костната ложка с физиологичен разтвор и отстранихме остатъчния фоликуларен сак (фиг. 2, 3, 4, 5). Накрая аплицирахме антибиотичен разтвор на Клиндамицин в оперативната рана, поставихме хемостатичен материал и зашихме с прекъснати шевове с използване на 3/0 копринен конец.



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5

След интервали от 3 месеца от първата операция, при различните пациенти извършихме същата хирургична намеса в останалите страни на челюстите, където имаше нужда. След оперативните интервенции, за контролиране на постоперативна болка и инфекция предписахме на пациентите за период от една седмица Далацин Ц, по 900 мг дневно. Подуването намаляваше постепенно в периода на проследяване след операцията. Конците отстранихме на седмия следоперативен ден. На пациентите препоръчахме течна-кашава храна за една седмица и по-мека храна за около месец и половина след това. Постоперативно не наблюдавахме променена сетивност на зъбите, челюстите или меките тъкани. Нямаше развитие и на други често срещани следекстракционни усложнения.

ОБСЪЖДАНЕ

„Целуващите се молари“, или „образуването на розетка“ е форма на задържан зъбен пробив, за която много рядко се съобщава в дентална литература. Нашата справка показва, че за първи път е описан такъв клиничен случай през 1973 г. Той се отнася за долночелюстните втори и трети кътници, чиито дъвкателни повърхности контактуват една с друга в разширеното единно фоликуларно пространство и корени, сочещи в противоположни посоки. В нашата практика за последните десет години имаме само 3 такива клинични случая. Като процент, отнесени към преминалите през Клиниката ни импактирани молари, представлява 0.08%. Етиологията на това явление остава неизвестна. По литературни данни мултиплените розетки на молари или двустранни „целуващи се“ такива са били свързвани с мукополизахаридоза (MPS). Това е група от наследствени метаболитни разстройства и аномалия в натрупването на определени ензими в различни тъкани на тялото. Разглежданата зъбна патология би могла да има връзка с това заболяване, въпреки че конкретните причини не са уточнени. Sawson съобщава

за пациент, засегнат с MPS, и предполага, че MPS би могла да бъде възможен етиологичен фактор за възникване на „целуващи се“ молари. Nakamura и сътр. съобщават за множествена розетка на молари в своите 2 от 4 пациенти с MPS.

Решението за екстракция на асимптоматични „целуващи се“ молари представлява хирургична дилема, тъй като много усложнения могат да се видят след хирургична интервенция, като долночелюстна фрактура по време на операцията или след операцията, суха алвеола, увреждане на долночелюстния нерв (0.5 до 5%) и езични нерв (0,2 до 2%), остеомиелит и увреждане на темпоромандибуларната става. От друга страна, запазването на „целуващи се“ зъби може да доведе до други усложнения, като например намаляване на костта на долната челюст, увеличаване на риска от мандибуларна фрактура, перикоронити, локална болка, кистозни промени и коренова резорбция на съседните зъби. С цел да се предотвратят или да се намалят тези видове усложнения е необходимо хирургично планиране. Панорамната рентгенография се счита за златен стандарт в повечето случаи. КТ трябва да се използва за оценка на близостта на мандибуларния канал, както и при съмнение, респективно за избягване нараняване на езичния нерв.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В денталната практика клиницистите срещат различни видове задържан зъбен пробив. „Целуващите се“ молари е друг, изключително рядко срещан тип ретенция на зъбите, поради което още не е добре описана. В литературата се съобщават малко възможности за тяхното лечение. Съществуват данни, че това явление може да бъде признак на различни медицински състояния, които изискват по-нататъшно изследване. Описаният в статията вариант за лечение е в абсолютно съгласие с литературата и предполага хирургично отстраняване на всички импактирани зъби.

Библиография

1. Stefano S., Michela R., Paolo B., et al. Chapter11: uprighting of the impacted second mandibular molar with skeletal anchorage. In: Bourzgui F., editor. Orthodontics Basic Aspects and Clinical Considerations. 2012;247-264.
2. Yadavalli G., Singh C. D. Kissing molars – a rare entity. J Pharm Biomed Sci. 2013;3:1245-1246.
3. Van Hoof R. F. Four kissing molars. Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol. 1973;35(2, article 284) doi: 10.1016/0030-4220(73)90297-1.
4. Bakaeen G., Baqain Z. H. Interesting case: kissing molars. Br J Oral Maxillofac Surg. 2005;43(6):p. 534.
5. Adrian Robinson J., Gaffney W., Jr., Soni N. N. Bilateral 'kissing' molars. Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol. 1991;72(6, article 760) doi: 10.1016/0030-4220(91)90026-9.
6. Krishnan B. Kissing molars. Br Dent J. 2008;204(6):281-282.
7. Juneja M. Not kissing. Br Dent J. 2008;204(11):597.
8. McIntyre G. Kissing molars: an unexpected finding. Dental Update. 1997;24(9):373-374.
9. Graupman P., Pan D., Konair B., et al. Craniofacial abnormalities in a murine knock-out model of mucopolysaccharidosis I H: a computed tomography and anatomic study. J Craniofac Surg. 2004;15(3):392-398. doi: 10.1097/00001665-200405000-00009.
10. Cawson R. A. The oral changes in gargoylism. Proc R Soc Med. 1962;55:1066-1070.
11. Nakamura T., Miwa K., Kanda S., et al. Rosette formation of impacted molar teeth in mucopolysaccharidoses and related disorders. Dentomaxillofacial Radiology. 1992;21(1):45-49.
12. McCoy J. M. Complications of retention: pathology associated with retained third molars. Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2012;20(2):177-195.
13. Giraldo Neto F. O., Rocha Júnior H. V., Martinez Júnior W. et al. Interesting cases of kissing molars. Report of two cases. Revi Odontologia da UNESP. 2012;41(4):292-295.
14. Gulses A., Varol A., Sencimen M., Dumlu A. A study of impacted love: kissing molars. Oral Health Dent Manag. 2012;11(4):185-188.
15. Robinson J. A., Gaffney W., Jr., Soni N. N. Bilateral 'kissing' molars. Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol. 1991;72(6):760.
16. Bakaeen G., Baqain Z. H. Interesting case: kissing molars. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2005;43(6):p. 534.
17. Чешмеджиева А. Приложение на аутоложна богата на тромбоцити плазма в оралната хирургия, Дис. труд М. 2015 г.

Адрес за кореспонденция:

Доц. Росен Коларов
rossen_kolarov@mail.bg

Address for correspondence:

Assoc. Prof. Rosen Kolarov
rossen_kolarov@mail.bg

ТЕРАПИЯ С ТАКРОЛИМУС ПО ВРЕМЕ НА БРЕМЕННОСТ ПРИ ОЛИГОИМУНЕН ПОЛУЛУНЕН ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Е. Тилкиян^{1,3}, И. Здравкова^{2,3}, Е. Кумчев^{1,3}, Е. Чонова⁴, Й. Рончев⁵

¹II катедра „Вътрешни болести“, ²Катедра "Пропедевтика на вътрешните болести", МУ – Пловдив

³Клиника по нефрология, ⁴Отделение по патология, ⁵Клинична лаборатория, УМБАЛ "Каспела" – Пловдив

Резюме. Представяме случай на 21-годишна жена, чието заболяване стартира през 2011 г. със системни прояви. Пациентката е лекувана една година в ревматологична клиника с диагноза СЛЕ. Една година след старта на заболяването, на фона на лечение с кортикостероиди, Ендоксан и Имуран, се появяват протеинурия, хематурия и положителни рАНСА. Проведе се ПББ с резултат олигоимунен полулунен гломерулонефрит. След пулс-терапия с кортикостероиди, Ендоксан и Сел Септ е постигната клинична и параклинична ремисия. КС се спират една година след ПББ. Пациентката в продължение на три години е в пълна клинична и непълна имунологична ремисия. Предвид това и трудната поносимост към Сел Септ, преминава на лечение с Такролимус. Още през първия месец на прием на Такролимус пациентката съобщава, че е бременна. Във втори лунарен месец се появяват хематурия, протеинурия, анемия и силно увеличени стойности на рАНСА. Взе се решение пациентката да не спира приема на Такролимус и към терапията се добави нискомолекулен хепарин и кортикостероид перорално. След два месеца пациентката отново е в пълна клинична и непълна имунологична ремисия, като запази тази тенденция по време на цялата бременност, завършила с раждането на жизнеспособен плод без аномалии и без проблеми по време на родоразрешението.

Ключови думи: бременност, полулунен гломерулонефрит, Такролимус

TACROLIMUS THERAPY DURING PREGNANCY IN PAUCI-IMMUNE CRESCENTIC GLOMERULONEPHRITIS

Е. Tilkiyan^{1,3}, I. Zdravkova^{2,3}, E. Kumchev^{1,3}, E. Chonova⁴, Y. Ronchev⁵

¹II Department of Internal Diseases, ²Department Propedeutics of Internal Diseases, MU – Plovdiv,

³Clinic of Nephrology, ⁴Pathology Ward, ⁵Clinic Laboratory, UMHA "Kaspela" – Plovdiv

Abstract. We present a case of a woman aged 21, whose illness started four years ago with systemic manifestations and she was diagnosed and treated one year in Rheumatology Clinic for SLE. One year after the start of the disease and treatment with steroids, Endoxan and imuran, appeared proteinuria, haematuria and positive pANCA. A kidney biopsy was made and revealed Pauci-immune crescentic glomerulonephritis. After pulse therapy with corticosteroids, Endoxan and Cell Cept we achieved a clinical and para-clinical remission and suspension of corticosteroids one year after renal biopsy. For three years the patient was in a complete clinical but incomplete immunological remission. This and the bad patient tolerance for Cell Cept made us switch the treatment to Tacrolimus. In about a month after the start of treatment with Tacrolimus the patient became pregnant. In the second lunar month of pregnancy appeared hematuria, proteinuria, anemia and increased levels of pANCA. We decided not to stop the treatment with Tacrolimus and to add a low molecular heparin and oral corticosteroids. In two months the patient achieved a clinical and an incomplete immunological remission, keeping this tendency during the whole pregnancy, which ended with the delivery of a viable child without any abnormalities.

Key words: pregnancy, crescentic glomerulonephritis, Tacrolimus

Увеличението на броя на пациентите с бъбречна и други трансплантации довежда до увеличаване на броя на жените в детеродна възраст, желаещи да заченат, износят и кърмят, въпреки провежданата имunosупресивна терапия. Множеството имунни нефропатии и други системни заболявания, резистентни на лечението с кортикостероиди, налага включването на допълнително имunosупресивно лечение и отново процентът на жените в детеродна възраст никак не е малък. С това предизвикателство нефролозите в по-развитите държави се срещат по-често и имат повече опит и публикации, но отново решението на каква имunosупресивна терапия ще остане пациентката във всеки случай е индивидуално.

Комбинацията от бременност и бъбречно заболяване отдавна се смята за високорискова ситуация, налагаща стриктен контрол и бързи мерки (1, 2). Не са малко случаите на установяване на бъбречно заболяване по-време на бременност с прогресиращ и бързопрогресиращ ход или пълна ремисия след родоразрешение (прекъсване на бременността). Трудно е разграничаването в този момент на прееклампсия от съществуващ преди това нефрит (3).

Представяме случай на 21-годишна жена с полулумен гломерулонефрит и рецидив на заболяването по време на бременност. Заболяването стартира преди четири години със системни прояви, положителни dsDNA и ANA. Пациентката е лекувана една година в ревматологична клиника с диагноза СЛЕ. Баща с диагноза СЛЕ, починал нелекуван. Една година след старта на заболяването на фона на лечение с кортикостероиди, Ендоксан и Имуран се появяват протеинурия, хематурия и положителни pANCA. Случаят е уникален и поради наличието на вродена бъбречна малформация. Пациентката е с подковообразен бъбрек, което наложи провеждането на КТ на абдомен и реновазография преди бъбречната биопсия.

Бъбречна биопсия: Десет гломерула – един напълно склерозирал, три с увеличен мезангиален матрикс и мезангиалноклетъчна хиперплазия. Останалите шест гломерула са

със задебелени бауманови капсули и стени на капилярните бримки и екстракапилярни фиброепителни полулуния и синехии. В отделни сегменти на описаните гломерули се намират и участъци с нодуларна склероза. Интерстициумът е нежен, едва забележим. Около един гломерул – обилна кръглоклетъчна възпалителна инфилтрация. Тубулите са с дистрофични промени. Попада се на един артериален съд, който не е със задебелени стени. При направеното имунофлуоресцентно изследване не се наблюдава светване. Заключение: Полулумен гломерулонефрит при системен васкулит (микроскопски полиангиит).

Изследвания: Нв – 120; Левк – 4,54; СУЕ – 33; Общ белтък – 68; Албумин – 38; Урея – 3,8; Креатинин – 68; ANA – 1.2 (+) р.г. < 1; anti-dsDNA (-), pANCA – 33.72 (+) р.г. < 5; cANCA- (-) р.г. < 5; нормален комплемент. Урина – белтък пол. (++), кол. 0,8 г/д., седимент 10-12 ер., ед. левк.

Проведе се пулс Солумедрол и Ендоксан и перорално Сел Септ и кортикостероиди в намаляващи дози до пълното спиране на стероидите след една година. Пациентката в продължение на три години бе в пълна клинична при непълна имунологична ремисия, като ANA останаха трайно отрицателни, докато стойностите на pANCA варираха от отр. до 16, но винаги при отрицателен белтък в обикновена и в 24-часова урина. Предвид положителните антитела и трудната поносимост на пациентката към Сел Септ се премина на лечение с Такролимус. Още в първия месец на прием на Такролимус пациентката съобщи, че е бременна. Във втори лунарен месец се появи хематурия, протеинурия, анемия и силно увеличени стойности на pANCA (до 60). Предвид липсата на данни за повишен риск от конгенитални малформации в сравнение с основната популация при лечение с Такролимус, се взе решение пациентката да продължи лечението в доза, по-ниска от терапевтичната, като се добавят перорален кортикостероид в минимална доза – 8 мг метилпреднизолон, и нискомолекулен хепарин. Поддържаше се серумно ниво на Такролимус

3–4 ng/ml. След два месеца пациентката постигна пълна клинична и непълна имунологична ремисия, като запази тази тенденция по време на цялата бременност. Бременността завърши с раждането на жив плод без аномалии и без проблеми по време на родоразрешението.

протеинурия и pANCA



Три месеца след раждането пациентката отново прави рецидив с епистаксис, протеинурия, хематурия и стойности на pANCA до 112,3. От носен секрет се изолира Стафилококкус ауреус. Проведох се последователно няколко пулса с метилпреднизолон, Ендоксан, антибиотични капки в носа според антибиограма в комбинация с перорален прием на Бисептол в продължение на един месец и отново се започна лечение със Сел Септ. Две години след раждането пациентката е в пълна клинична и непълна имунологична ремисия.

ОБСЪЖДАНЕ

Резюмирайки повечето научни съобщения относно Такролимус и бременност, се остава с впечатление за липсата на тератогенен и токсичен ефект върху плода, но е необходимо намаляване на дозата под терапевтичната (2, 4, 5). Такролимус се свързва с белтъчни протеини и еритроцити, които са намалени по време на бременност, затова титрирането за поддържане на терапевтични дози може да

доведе до увеличение на несвързаните фракции и да предизвика токсичност. Повечето автори съобщават за задоволителен изход от бременността при лечение с Такролимус без доказателства за повишен риск от вродени малформации (1, 2). Повечето описани данни за прием на Такролимус по време на бремен-

ност са или при трансплантирани болни в детеродна възраст, или от пациенти със СЛЕ, резистентни на провежданото до момента лечение (1, 2, 6, 7, 8). Терапията с Такролимус по време на бременността е позволила намаляването, дори спирането на кортикостероидите, и значително намаляване броя на рецидивите на основното заболяване. Описани са единични случаи на бързопреходна анурия и хиперкалиемия, по-често преждевременно раждане и ниско

тегло на новородените, като честотата на тези усложнения в сравнение с други пациенти с ХБЗ, които не са на лечение с Такролимус, е без съществена разлика (2, 3). Повишеният риск се дължи не толкова на лечението, колкото на общото здравословно състояние на майката. Факторите, асоциирани с лош изход на бременността, включват хипертония, висок серумен креатинин и протеинурия (9).

Кортикостероидите преминават през плацентата в съотношение 10:1 (майка-пъпна връв). Но при дози, прилагани за индукционна терапия, феталната експозиция може да бъде сигнификантна и новородените трябва да бъдат мониториран за адренална инсуфициенция. Рисковете за майката са инфекции, високо артериално налягане, гестационен диабет (3, 10). Циклофосфамид и микофенолат мофетил са тератогенни и рядко използвани (11). Конгитални аномалии са установени при 11 от 48 новородени, при които по време на бременността е приеман микофенолат мофетил. Сиролимус и еверолимус са били използвани

по време на бременност, но недостатъчно, за да бъдат направени изводи за действието и тяхната безопасност (12).

Ритуксимаб е моноклонал IgG срещу CD20 протеин на В-лимфоцитите и като всички видове IgG преминава през плацентата с повишена сила при напредване на бременността. Най-голям е шансът за преминаване през последните четири седмици от бременността. Това намалява риска от конгенитални малформации при жени, изложени на действието му в първия триместър, и позволява свеждането до минимум на кортикостероидната терапия. При персистиране на медикамента в циркулацията на майката са докладвани хематологични аномалии на плода, предразположеност към инфекции,

включително цитомегаловирус (13). По тази причина жените са съветвани да не зачеват една година след прием на Ритуксимаб.

При новородените не трябва да се прилагат живи ваксини през първите шест месеца (14). Грижите за бременна жена с бъбречно заболяване изискват тясна колаборация между нефролози, акушер-гинеколози и неонатолози. Влошаване на системните заболявания и на хроничните бъбречни заболявания след раждане могат да възникнат даже ако бременността е протекла без усложнения. Представеният случай показва, че Такролимус в субтерапевтична доза в съчетание с ниска доза кортикостероид и ежедневен нискомолекулен хепарин дава възможност за добър контрол на имунната нефропатия и успешно завършване на бременността.

Библиография

1. Bili E, Tzolakis D, Stangou S et al. Pregnancy management and outcome in women with chronic kidney disease. *Hippokratia*. 2013 Apr-Jun; 17(2): 163-168.
2. Nevers W, Pupco A, Koren G et al. Safety of tacrolimus in pregnancy. *Can Fam Physician*. 2014 Oct;60(10):905-6.
3. Hou S. A woman with GN presenting during pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Jun;8(6):1027-33.
4. Zheng S, Easterling TR, Umans JG et al. Pharmacokinetics of tacrolimus during pregnancy. *Ther Drug Monit*. 2012;34(6):660-70.
5. Hebert MF, Zheng S, Hays K et al. Interpreting tacrolimus concentrations during pregnancy and postpartum. *Transplantation*. 2013;95(7):908-15.
6. Hannah J, Casian A, D'Cruz D. Tacrolimus use in lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2016 Jan;15(1):93-101.
7. Webster P, Wardle A, Bramham K et al. Tacrolimus is an effective treatment for lupus nephritis in pregnancy. *Lupus*. 2014 Oct;23(11):1192-6.
8. Gordon S, Denunzio T, Uy A. Success Using Tacrolimus in Patients with Proliferative and Membranous Lupus Nephritis and Refractory Proteinuria. *Hawaii J Med Public Health*. 2013 Sep; 72(9 Suppl 4): 18-23.
9. Silvi S, Prasoon V. Overview of Pregnancy in Renal Transplant Patients. *Intern. J. Neph.*, 2016, Article ID 4539342.
10. Beitins IZ, Bayard F, Ances IG et al. The transplacental passage of prednisone and prednisolone in pregnancy near term. *J Pediatr* 1972, 81: 936-945.
11. Kirshon B, Wasserstrum N, Willis R et al. Teratogenic effects of first-trimester cyclophosphamide therapy. *Obstet Gynecol* 1988, 72: 462-464.
12. Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): Outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2010, 65-85.
13. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011, 117: 1499-1506.
14. Levy R, De Jesús G et al. Critical review of the current recommendations for the treatment of systemic inflammatory rheumatic diseases during pregnancy and lactation. *Autoimmun Rev*. 2016 Oct;15(10):955-63.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Е. Тилкия
УМБАЛ "Каспела"
Клиника по нефрология
4000 Пловдив
e-mail: Eet64@yahoo.com

Address for correspondence:

E. Tilkiyan, MD
UMHAT "Kaspela"
Clinic of Nephrology
4000 Plovdiv
e-mail: Eet64@yahoo.com

ЕХОКАРДИОГРАФСКА ОЦЕНКА НА СУБКЛИНИЧНАТА ЛЕВОКАМЕРНА ДИАСТОЛНА ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ДИАБЕТ И ПРЕДИАБЕТ – КЛИНИЧНО ПРИЛОЖЕНИЕ

Р. Иванова¹, З. Кунева¹, А. Гатева², З. Каменов², Д. Василев¹

¹Клиника по кардиология, ²Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Александровска“, МУ – София

Резюме. Захарният диабет е независим рисков фактор за сърдечна недостатъчност (СН) със запазена фракция на изтласкване. Субклиничната левокамерна диастолна дисфункция (ЛКДД), която може да прогресира до симптоматична СН, е най-ранната изява на диабетната кардиомиопатия, характеризира се със специфични промени в сърдечната структура и функция, при липса на коронарна атеросклероза, хипертония или друго сърдечно заболяване. В клиничната практика конвенционалната ехокардиография и тъканната доплер-ехокардиография (ТДЕ) са надеждни и чувствителни диагностични методи за ЛКДД. През последните години редица автори, използвайки тези две техники, проучваха честотата и характеристиката на ЛКДД при пациенти с новодиагностициран диабет и предиабет, без данни за сърдечно-съдово заболяване. Наличие на субклинична ЛКДД бе докладвано често както при случаите с диабет, така и при тези с предиабет. Честотата и тежестта на ЛКДД показваха независима връзка със степента на нарушение на глюкозния метаболизъм или инсулиновата резистентност и негативна връзка – с подобрението на гликемичния контрол. Следователно ЛКДД е директен маркер за структурни и динамични, метаболитно индуцирани, патофизиологични процеси в миокарда. Комплексната ехокардиографска оценка на ЛКДД е потенциално средство за установяване на някои от ранните сърдечни структурни промени при високорисковите асимптоматични пациенти с диабет и предиабет. Наличието на ЛКДД при тях подчертава необходимостта от стриктен метаболитен контрол с оглед забавяне или отлагане на прогресията до клинично изявена сърдечната недостатъчност.

Ключови думи: диабет, предиабет, субклинична левокамерна диастолна дисфункция, ехокардиография, тъканна доплер-ехокардиография

ECHOCARDIOGRAPHIC EVALUATION OF SUBCLINICAL LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH DIABETES AND PREDIABETES-CLINICAL IMPLICATION

R. Ivanova¹, Z. Kuneva¹, A. Gateva², Z. Kamenov², D. Vasilev¹

¹Clinic of Cardiology, ²Clinic of Endocrinology, University Hospital Alexandrovka, Medical University – Sofia

Abstract. Diabetes mellitus is an independent risk factor for the development of heart failure (HF) with preserved ejection fraction. Subclinical left ventricular diastolic dysfunction (LVDD), which may progress to symptomatic HF, is the earliest manifestation of diabetic cardiomyopathy, characterizing by specific changes in cardiac structure and function, even in absence of coronary atherosclerosis, hypertension or other heart disease. In clinical practice conventional echocardiography combined with tissue Doppler echocardiography are reliable and sensitive diagnostic methods of LVDD. During last years several authors, using these both techniques, evaluated the prevalence and characteristics of LVDD in patients with newly diagnosed diabetes and prediabetes, without data for cardiovascular disease. Subclinical LVDD was found often in cases with diabetes, but also in those with prediabetes. The prevalence and severity of LVDD showed a positive relation with the degree of glucose metabolism disorder or insulin resistance, and negative relation with the improvement of glycemic control. Therefore, LVDD is a direct marker of structural and dynamic metabolically-induced pathophysiological processes in the myocardium. The complex echocardiographic evaluation of LVDD is a potential tool to disclose some early cardiac

structural changes in high-risk asymptomatic patients with diabetes and prediabetes. The presence of LVDD in them underscore the need of strict metabolic control in order to delay or prevent the progression to the clinically overt heart failure.

Key words: prediabetes, diabetes, subclinical left ventricular diastolic dysfunction, echocardiography, tissue Doppler echocardiography

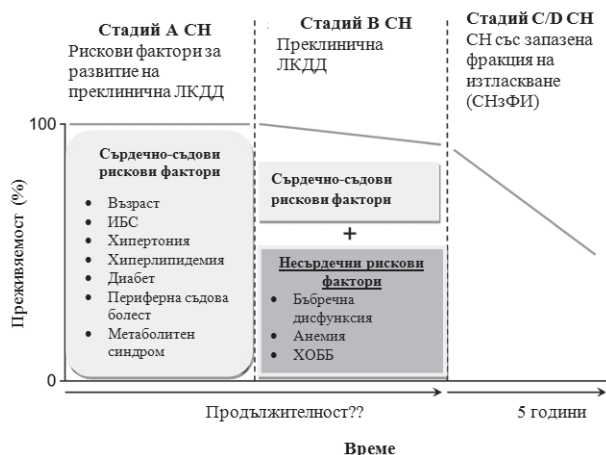
Преклиничната или субклиничната левокамерна диастолна дисфункция (ЛКДД) се дефинира като диастолна дисфункция със запазена фракция на изтласкване при липса на симптоми на сърдечна недостатъчност (СН). Тя се установява често при лицата с висок риск за СН като напреднала възраст, хипертония, диабет, коронарна болест на сърцето, затлъстяване, метаболитен синдром и може да прогресира до СН със запазена фракция на изтласкване (СНЗФИ). Данните от редица епидемиологични, клинични и експериментални изследвания показваха, че захарният диабет (ЗД) е независим рисков фактор за СН. През последните години редица изследователи чрез комбинирана конвенционална и тъканна доплер-ехокардиография (ТДЕ) оценяват честотата на субклиничната ЛКДД и нейната връзка с различни метаболитни фактори при пациенти със ЗД тип 2, без данни за сърдечно-съдово усложнение. Налице са и единични проучвания при пациенти с предиабет. Целта на статията е анализ на данните за връзката на асимптоматична ЛКДД със ЗД и предиабет и тяхното отражение върху прогнозата и терапевтичното поведение. Включен е и кратък обзор на литературните данни за епидемиологията и естествената еволюция на преклиничната ЛКДД, както и на значението на нейното ранно откриване при пациентите с висок риск за поява на СН.

Субклинична диастолна дисфункция – същност и диагноза

Сърдечната недостатъчност (СН) е значим социално-здравен проблем, свързан с чести хоспитализации, нарушено качество и намалена продължителност на живота. Клинично може да се изяви с доминиране на диас-

толната или систолната дисфункция, или и двете. Диастолната СН се характеризира с нарушена левокамерна (ЛК) релаксация, повишена ЛК ригидност, повишено отлагане на колаген и модифицирани екстрацелуларни матриксни протеини (24, 37). Клинично изявена диастолна СН, или СНЗФИ, се установява в около 40–50% от всички случаи със СН и е със сходна прогноза с тази на систолната СН. Много данни показват, че рисковите фактори, включващи артериална хипертония, диабет, коронарна болест на сърцето и затлъстяване, определят повишената честота на СНЗФИ. Инсулиновата резистентност е също рисков фактор за СН, независим от ЗД (14). Сърдечната недостатъчност е прогресиращо състояние, което започва с рисковите фактори (напр. хипертония), напредва с асимптоматични промени в сърдечната структура (напр. ЛК хипертрофия) и функция (напр. нарушена релаксация) и прогресира до симптоматична СН. Така процесът на миокардно ремоделиране започва преди появата на симптоми. В ръководствата за СН се обръща специално внимание на откриването на субклиничната ЛК дисфункция и своевременното идентифициране на рисковите фактори. Според предложената класификация от Американската колегия на кардиолозите и Американската сърдечна асоциация (ACCF/АНА) се различават 4 стадия на СН, които отразяват риска, асоцииран с развитието и прогресията на структурните нарушения до симптоматична СН (фиг. 1) (16, 37). Те са: стадий А – включва лицата с висок риск за СН в резултат на хипертония, затлъстяване, ИБС и/или ЗД, но все още с нормална ЛК структура и функция и без симптоми на СН; стадий В – включва

пациентите със структурни и/или функционални ЛК нарушения без клинични симптоми на СН и запазен физически капацитет; стадий С – включва пациентите със структурни и/или функционални ЛК нарушения и симптоми на СН като диспнея и умора или намален физически капацитет (симптоматична СН) и стадий D – включва пациентите с рефрактерни симптоми на СН и силно намален физически капацитет, налагащ чести хоспитализации за декомпенсация. В скорошно популационно проучване бе установено, че 56% от възрастните лица над 45 г. са класифицирани в стадий А (рискови фактори, 22%) или стадий В (асимптоматична ЛКДД, 34%), като преходът от стадий В в стадий С увеличава петкратно риска за смъртност [4]. Тези данни показват значението на точното идентифициране на лицата с преклинична ЛКДД с оглед вземането на мерки, които да предотвратят или да забавят прогресията на СН в напреднал стадий.



Фиг. 1. Рискови фактори за сърдечна недостатъчност, развитие и прогресия на СН според класификацията, предложена от ACCF/AHA (по Wan S.H. и сътр.)

Златен стандарт за оценка на ДД е инвазивното измерване на хемодинамичните показатели чрез сърдечна катетеризация. В клиничната практика най-често се използват неинвазивните методи, основно конвенционална ехокардиография, комбинирана с доплер и тъканна доплер-ехокардиография (ТДЕ). Ос-

новните хемодинамични показатели, които се измерват при оценка на диастолната функция чрез доплер-ехокардиография и ТДЕ, са следните: съотношението на ранната (Е вълна) и късната (А вълна) пикова скорост на диастолния митрален кръвоток (Е/А), изоволуметричното време на релаксация (IVRT), пулмоналният венозен кръвоток, времето на децелерация (DT), систолното налягане на пулмоналната артерия и съотношението (Е/Е') между ранната вълна (Е) на митралния кръвоток към ранната диастолна скорост (Е') на митралния анулус. Съотношението Е/Е' отразява ЛК наляганя на пълнене, а това на Е/А характеризира камерната релаксация. Стойности > 15 на Е/Е' съотношението имат висока специфичност за характеризиране на повишените ЛК наляганя на пълнене. Други параметри, използвани в клиничната практика за оценка на вентрикулното ремоделиране, са индексът на ЛК мускулна маса и размерът на лявото предсърдие. Според съвременното ръководство на Американската и Европейската асоциация по ехокардиография за оценка на камерната диастолна функция нормалните стойности на ехокардиографските параметри се определят според възрастта на пациента, като се набляга на приложението на ТДЕ и стрес-ехокардиографията за по-точна характеристика на ДД (22). Стрес-ехокардиографията е от полза и с потенциал за идентифициране на пациентите с намален функционален капацитет и повишено ЛК налягане след натоварване (2, 31). Различават се 4 степени на ДД, базирани на стойностите на доплер-ехокардиографските показатели – степен I (лека, нарушена релаксация), степен II (умерена, “псевдонормализация”) и степен III и IV (тежка, обратима или фиксирана рестрикция в пълненето на ЛК). В популационно проучване чрез ехокардиографско изследване на ДД бе установено, че делът на леката степен ДД е приблизително 21%, а този на средната и тежката – около 7% (1).

Епидемиологичните данни сочат, че субклиничната ДД е честа сред общата популация и дори още по-честа при наличие на сърдеч-

но-съдови заболявания и състояния, свързани с висок риск за поява на СН (37). Напредналата възраст е значим рисков фактор за субклинична ЛКДД. Фраминганското проучване на 1036 лица на средна възраст 76 г. установи, че честотата ѝ достига 36% (19). Анализът на данните от няколко клинични проучвания показва два основни фактора, свързани с прогресията на СН, а именно влошаване на ДД и наличие на заболявания, предиктивни за развитие на СН. Беше посочено, че на първата година прогресията е около 2%, а на третата година достига 12% (7, 34). Тежестта на ДД е свързана директно с риска за прогресия до симптоматична СН, базирайки се на повишения риск за хоспитализации по повод СН и смъртност при пациенти с умерена и тежка степен на ДД (28). Приносът на съпътстващите сърдечно-съдови заболявания за прогресията на субклиничната ЛКДД до симптоматична СН също бе установен в няколко проучвания. Correia de Sa и сътр. (10) докладват, че наличието на хипертония (hazard ratio 11) и периферна съдова болест (hazard ratio 7) повишава риска за прогресия на СН. Други автори установиха, че при лицата с диабет и установена ДД рискът за развитие на СН за 5 години е 37%, а при тези без диабет, но с ДД – 17% (13). Наличието на системни заболявания (бъбречни, белодробни, хематологични) също е свързано с влошаване на ДД и повишаване на риска за прогресия на СН с около 10% за 4-годишен период на проследяване (19).

В обобщение, субклинична ДД се открива често в ежедневната клинична практика, особено при възрастни с рискови фактори като хипертония, диабет, затлъстяване, ИБС, които увеличават възможността за развитие на клинично изявена СН. Точната характеристика на ДД се базира на измерването на различни хемодинамични показатели чрез доплер и ТДЕ и има важно прогностично и терапевтично отражение. Идентифицирането на пациентите с асимптоматична ДД определя необходимостта от вземането на мерки (медикаментозни или немедикаментозни интер-

венции), които да намалят риска за допълнително структурно увреждане на миокарда и по такъв начин да се забави или да се отложи появата на симптоматична СН.

Субклинична левокамерна диастолна дисфункция при диабет и предиабет

Захарният диабет и предиабетът са значим здравен проблем, с нарастваща честота по целия свят. Предиабетът е сборно понятие, включващо две отделни състояния на отклонение в глюкозния толеранс – нарушена гликемия на гладно (НГГ) и нарушен глюкозен толеранс (НГТ). Предиабетът е значим рисков фактор за ЗД и свързаните сърдечно-съдови усложнения (6, 21). Литературните данни сочат, че предиабетът засяга 10-30% от хората в различните популации, а около 70% от тях развиват диабет. При лицата с предиабет рискът за сърдечно-съдово заболяване нараства с около 20%, като патофизиологичните механизми са същите, както при диабет – инсулинова резистентност (ИР) и нарушена бета-клетъчна функция.

ЗД е свързан с редица сърдечно-съдови усложнения, включващи коронарна болест на сърцето, миокарден инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност, коронарна микроангиопатия, артериална хипертония. Те са основната причина за заболяемост и смъртност при пациентите с диабет. Сърдечната недостатъчност е често и сериозно съпътстващо заболяване при диабетичите. Фраминганското проучване (18) доказва първо повишения риск за СН при пациентите с диабет в сравнение с тези без диабет, като при мъжете честотата на СН е 2.4 пъти по-висока, а при жените – 5.4 пъти. Други проучвания, като SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction), HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study), CHS (Cardiovascular Health Study), също установиха, че ЗД е независим рисков фактор за СН (23, 26, 30). При проучване на близо 10 000 пациенти със ЗД тип 2 бе установено, че честотата на поява на СН е около 3.3% годишно (23). Хипертонията и коронарната болест на сърцето, които също са рискови фактори за СН, са едни от най-честите сърдечно-съ-

дови усложнения на диабета. Комбинацията от диабет и СН е предиктор на лоша прогноза при наличието на исхемична кардиомиопатия. Пациентите с диабет по-често от тези без диабет развиват СН след преживян миокарден инфаркт.

Връзката между СН и ЗД доведе до включването му като независим рисков фактор за СН според класификацията, предложена от ACCF/АНА (16). Данните от редица експериментални, патологични, епидемиологични и клинични проучвания показваха, че диабетът е причина за специфични промени в сърдечната структура и функции, при липса на коронарна атеросклероза, хипертония или друго известно сърдечно заболяване (12, 29). Въпреки че едновременното съчетание на миокардна исхемия, хипертония и специфичната диабетна кардиомиопатия изглежда независимо, то вероятно допринася за биохимичните, анатомичните и функционалните промени в сърдечните клетки и тъкани, които нарушават сърдечната функция. Най-важните механизми на диабетната кардиомиопатия са метаболитните нарушения (повишени свободни мастни киселини, дефицит на карнитин, промени в калциевата хомеостаза), миокардна фиброза (повишени ангиотензин II, IGF-I и възпалителни цитокини), микросъдовата болест (микроангиопатия, нарушен резерв на коронарния кръвоток, ендотелна дисфункция), сърдечна автономна невропатия (денервация и промени в миокардните катехоламинови нива) и инсулиновата резистентност (хиперинсулинемия и намалена инсулинова чувствителност).

Данните от няколко проучвания показват, че ЛКДД представлява най-ранната преклинична изява на диабетната кардиомиопатия, предшества систолната дисфункция и може да прогресира до симптоматична СН (7, 9, 26, 29, 35). Един от факторите, отговорни за развитието на диабетната кардиомиопатия, е хипергликемията. Предполага се, че промененият енергиен баланс в кардиомиоцитите е първоначалното увреждане в патогенезата на това специфично сърдечно заболяване на

миокарда. В подкрепа на предположението са резултатите от друго проучване, посочващи, че при пациенти със ЗД тип 2 без сърдечно заболяване неконтролираната хипергликемия провокира ЛКДД (35). Промените в ЛК диастолна функция показват връзка с нивата на плазмената глюкоза на гладно и гликирания хемоглобин (HbA1c) дори при стойности под праговете за диабет (26). Всяко нарастване на стойността на HbA1c с 1% увеличава риска за СН с 8% (15). Резултатите от Strong Heart Study, включващо 2411 пациенти, показва връзка между ЗД тип 2 и абнормалната релаксация, независимо от възрастта, артериалното налягане, ЛК маса и ЛК систолна функция (20).

Нарушения в диастолната функция се установяват както при пациентите със ЗД тип 2, така и при тези с тип 1, но без съпътстващо сърдечно-съдово усложнение или друго заболяване (8, 25, 27, 37). С развитието на ехокардиографските техники, като ТДЕ, диагностичните възможности за ЛКДД значително се подобриха. Boyer и сътр. (8) установяват промени в ЛК наляганя на пълнене в 46% от изследваните с конвенционална ехокардиография нормотензивни пациенти със ЗД тип 2, докато с по-новите техники докладваната честота на асимптоматична ДД достига до 75% (37). Авторите отбелязват, че използването на ТДЕ подобрява специфичността и точността на ехокардиографската оценка на субклиничната ЛКДД, особено при „псевдонормалния“ модел на ЛК пълнене. Определените чрез пулс тъканен доплер скорости на миокарда и времеви интервали на ниво базално-септален или базално-латерален сегмент на митралния пръстен не се повлияват съществено от артериалното налягане, камерната геометрия и натоварването на ЛК както при конвенционалната ехокардиография със стандартен пулс доплер на митралния кръвоток на ЛК пълнене. В друго проучване се докладва, че честотата на ЛКДД е около 60%, включително при изследването на млади пациенти с новодиагностициран ЗД тип 2 (25).

На базата на тясната връзка между инсулиновата резистентност (ИР) и диастолната дисфункция, както и на значението на превантивните подходи за намаляване развитието на симптоматична СНЗФИ, в няколко проучвания се изследва връзката между ЛКДД, ИР и нарушения глюकोзен метаболизъм (3, 5, 11, 32, 33). Резултатите от проведените проучвания чрез използване на ТДЕ показват, че при пациентите с предиабет е налице субклинична ЛКДД. Изследването на голям брой пациенти с нормален глюкозен толеранс ($n = 343$), предиабет ($n = 229$) и ЗД ($n = 335$), но с висок риск за сърдечно-съдово заболяване показва връзка между честотата и тежестта на ЛКДД, от една страна, и степента на нарушение на глюкозния метаболизъм – от друга (33). Серумните нива на HbA1c също показват независима връзка със съотношението Е:Е'. Авторите обсъждат, че тези резултати са в подкрепа на данните, че повишеният риск за СН при пациентите със ЗД, както и с предиабет е свързан с нарушената диастолна функция, която от своя страна показва връзка с хиперинсулинемията и хипергликемията. Делът на пациентите с ехокардиографски данни за ЛКДД е значимо по-голям при лицата с НГТ и ЗД в сравнение с тези с нормален глюкозен толеранс (55%, 75% и 27.6%, $p < 0.001$) (5). При лицата с НГТ и ЗД е налице независима връзка между ДД и индексите на инсулиновата резистентност HOMA-IR и QUICKI ($p < 0.001$). Авторите на това проучване допускат възможността, че наличието на ЛКДД преди развитието на диабет може да е не само усложнение на диабета, а съпътстващо състояние в резултат на продължителна хипергликемия. Резултатите от ехокардиографското изследване на 208 пациенти, от които само 57 с анамнеза за ЗД, показаха, че честотата на ЛКДД е значимо по-висока в групата с ИР (HOMA-IR > 3.217) в сравнение с тази при лицата без ИР ($n = 113$) – 72% ($p = 0.013$) (11). Извършеният мултивариационен логистичен анализ показва независима връзка между HOMA-IR и ЛКДД, като всяко нарастване на стойността на

HOMA-IR с една единица е свързано с odds ratio за поява на ЛКДД от 2.1 (95% CI 1.3-3.1, $p = 0.001$). Обобщава се, че пациентите със ЗД тип 2, но и тези, които имат ИР и нарушен глюкозен метаболизъм/предиабет, са част от таргетната популация за превенция появата на СН. В друго проучване се докладва, че при лицата с предиабет ЛКДД е свързана с ИР и тази връзка е независима от стойностите на артериалното налягане, серумните нива на липидите (с изключение на триглицеридите), затлъстяването и камерната геометрия (3).

В проспективно (продължаващо) проучване ние извършихме оценка на ЛК диастолна функция чрез конвенционална и ТДЕ при пациенти с новодиагностициран предиабет и ЗД, на базата на резултатите от проведенния ОГТТ. Нашите предварителни резултати също показват, че при пациентите с предиабет, основно тези с НГТ, са налице данни за ЛКДД, която показва връзка с възрастта, ИТМ и HOMA-IR. Други изследователи обобщават, че субклинична ЛКДД при диабет и метаболитен синдром (чест при пациентите с предиабет) е резултат на сърдечно-съдови фактори, които водят до промени в миокардната ригидност и миокардните енергийни запаси [36]. Следователно диастолната дисфункция отразява структурните и метаболитните промени в миокарда и определя необходимостта от терапевтични интервенции. Подобриенето на ДД с подобриен метаболитен контрол на диабета и инсулиновата резистентност чрез промяна в начина живот или медикаментозна терапия е също в подкрепа на това становище.

В заключение, извършеният от нас анализ показва, че ЛКДД е директен маркер за структурни и динамични, метаболитно индуцирани, патофизиологични процеси в миокарда. Комплексната ехокардиографска оценка за наличие на ЛКДД е потенциално средство за установяване на някои от ранните сърдечни структурни промени при асимптоматичните пациенти с диабет и предиабет. Съществуващата ЛКДД при тях подчертава необходимостта от стриктен метаболитен

контрол с оглед забавяне или отлагане на прогресията до клинично изявена сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване. Необходими са бъдещи проучвания, които да оценят ползата от ранната

ехокардиографска оценка на субклиничната левокамерна диастолна дисфункция и препоръчването ѝ като скрининг-тест за сърдечно-съдово увреждане при пациентите със ЗД и предиабет.

Библиография

1. Abhayaratna WP, Marwick TH, Smith WT, Becker NG. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. *Heart*. 2006; 92(9):1259-64.
2. Abidov A, Rozanski A, Hachamovitch R, H et al. Prognostic significance of dyspnea in patients referred for cardiac stress testing. *N Engl J Med*. 2005; 353(18):1889-98.
3. Akçay M, Aslan AN, Kasapkara HA, et al. Assessment of the left ventricular function in normotensive prediabetics: a tissue Doppler echocardiography study. *Arch Endocrinol Metab*. 2016, pii: S2359-39972016005001107.
4. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation*. 2007; 115(12):1563-70.
5. Bajraktari G, Koltai MS, Ademaj F, et al. Relationship between insulin resistance and left ventricular diastolic dysfunction in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Int J Cardiol*. 2006; 110 (2):206-11.
6. Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA et al. Risk of cardiovascular and all cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. The Australian Diabetes, Obesity and lifestyle study (AusDiab). *Circulation* 2007; 116:1-7.
7. Bell DS. Diabetic cardiomyopathy. A unique entity or a complication of coronary artery disease? *Diabetes Care* 1995; 18(5):708-14.
8. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, Perez JE. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2004; 93(7):870-5.
9. Celentano A, Vaccaro O, Tammaro P, et al. Early abnormalities of cardiac function in non-insulin-dependent diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Am J Cardiol* 1995; 76:1173-6.
10. Correa de SaDD, Hodge DO et al. Progression of preclinical diastolic dysfunction to the development of symptoms. *Heart*. 2010; 96(7):528-32.
11. Dinh W, Lankisch M, Nickl W et. al. Insulin resistance and glycemic abnormalities are associated with deterioration of left ventricular diastolic function: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2010, 15; 9:63.
12. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2004; 25(4):543-67.
13. From AM, Scott CG, Chen HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(4):300-5.
14. Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J et al. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2005, 294:334-341.
15. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 2001;103: 2668-73.
16. Jessup M, Abraham WT, Casey DE et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009; 119(14):1977-2016.
17. Kane GC, Karon BL, Mahoney DW et al. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. *JAMA*. 2011; 306(8):856-63.
18. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol*. 1974; 34(1):29-34.
19. Lam CS, Lyass A, Kraigher-Krainer E et al. Cardiac dysfunction and noncardiac dysfunction as precursors of heart failure with reduced and preserved ejection fraction in the community. *Circulation*. 2011; 124(1):24-30.
20. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, Bella JN et al. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37(7):1943-9.
21. Liu J, Grundy SM, Wang W. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome. *Am Heart J* 2007;153:552-558.
22. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiog*. 2009;22(2):107-33.
23. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001; 24(9):1614-9.

24. Owan TE, Hodge DO, Herges RM et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2006; 355(3):251-259.
25. Patil MB, Burji NP. Echocardiographic evaluation of diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India*, 2012; 60:23-6.
26. Piccini JP, Klein L, Gheorghiade M, Bonow RO. New insights into diastolic heart failure: role of diabetes mellitus. *Am J Med* 2004; 116(suppl 5A):64S-75S.
27. Raev DC. Which left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young type I diabetic patients. *Diabetes Care* 1994; 17(7):633-9.
28. Ren X, Ristow B, Na B et al. Prevalence and prognosis of asymptomatic left ventricular diastolic dysfunction in ambulatory patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2007;99(12):1643-7.
29. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30(6):595-602.
30. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol* 1996; 77(11):1017-20.
31. Skaluba SJ, Litwin SE. Mechanisms of exercise intolerance: insights from tissue Doppler imaging. *Circulation.* 2004; 109(8):972-7.
32. Sliem H, Nasr G. Left ventricular structure and function in prediabetic adults: Relationship with insulin resistance. *J Cardiovasc Dis Res.* 2011; 2(1):23-8.
33. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M et al. Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum. *Diabetologia* 2010; 53(7):1331-40.
34. Vogel MW, Slusser JP, Hodge DO, Chen HH. The natural history of preclinical diastolic dysfunction: a population-based study. *Circ Heart Fail.* 2012; 5(2):144-51.
35. Von Bibra H, Hansen A, Dounis V, et al. Augmented metabolic control improves myocardial diastolic function and perfusion in patients with non-insulin dependent diabetes. *Heart* 2004; 90:1483-4.
36. Von Bibra H, St John Sutton M. Diastolic dysfunction in diabetes and the metabolic syndrome: promising potential for diagnosis and prognosis. *Diabetologia.* 2010; 53(6):1033-45.
37. Wan S.H., Vogel M.W., Chen H.H. Pre-clinical diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(5):407-416.
38. Zabalgoitia M, Ismaeil MF, Anderson L, Maklady FA. Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2001; 87 (3):320-3.

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Рая Иванова
 Клиника по кардиология
 УМБАЛ „Александровска“
 МУ – София
 ул. „Св. Г. Софийски“ 1
 e-mail: raiavanova@abv.bg

Address for correspondence:

Assoc. Prof. Raya Ivanova
 Clinic of Cardiology
 UMHAT Alexandrovska
 MU – Sofia
 1 Sv. G. Sofiyski St.
 e-mail: raiavanova@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 удостоверят 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 описаните 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 фамилното име 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 подредба 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 индика-

тори 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.