

Съвременна Медицина

Modern
medicine

LXIII 1/2019



Съюз на българските медицински специалисти

1/2019

LXIII



СЪВРЕМЕННА МЕДИЦИНА

Орган на Съюза на българските медицински специалисти

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

Главен редактор:

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

Зам.-гл. редактор:

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

Научен секретар:

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

Членове:

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

СЪДЪРЖАНИЕ

Оригинални статии

Н. Тодоров, И. Тодоров, М. Ангелова, И. Попов. <i>Нови аспекти за диагностика на хипертензивните състояния по време на бременността</i>	3
К. Костов, Ю. Ванев, О. Чолаков, Л. Свиленов и А. Димова <i>Оценка на уврежданията на слезката при непроникваща абдоминална травма</i>	9
Р. Цолов, Е. Фиркова, Г. Йорданов. <i>Бифосфонатно индуцирана остеонекроза на челюстите – рентгенологични резултати 6 месеца след лечение</i>	13
Н. Велева, Т. Веков, М. Драганова. <i>Клинична и разходна ефективност на комбинирани терапии (PD-1 inh, AKI и химиотерапия) за лечение на несквамозен, недребноклетъчен рак на белия дроб – икономически анализ</i>	21

Обзори

Св. Ценов, Б. Богов. <i>Хиперлипидемия и риск от развитие на сърдечно-съдово заболяване</i>	29
Св. Ценов, Е. Григоров, Б. Богов. <i>Фамилна хиперхолестеролемия – съпоставка на клинична спрямо генетична диагноза</i>	39
Р. Чернева, Ж. Чернева, В. Юркова, Д. Костадинов, Р. Петков. <i>Ранна хронична обструктивна белодробна болест – определение, оценка и превенция</i>	46
Р. Чернева, Ж. Чернева, В. Юркова, Д. Костадинов, Р. Петков. <i>Тютюнопушене, хроничен бронхит, хронична обструктивна белодробна болест – съвременни представи и нерешени проблеми</i>	53
А. Нанкова, А. Еленкова, С. Захаријева. <i>Трудни диагнози в ендокринологичната практика: Псевдо-Кушинг синдром</i>	62

Адрес на редакцията:

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

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

EDITORIAL BOARD**Editor in chief:**

Prof. B. Bogov
E-mail: bbogov@gmail.com

Deputy editor:

Prof. Zl. Kolarov
E-mail: zkolarov@abv.bg

Scientific secretary:

Assoc. prof. R. Krasteva
E-mail: krasteva_r@yahoo.com

Editorial staff:

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

Original articles

- N. Todorov, I. Todorov, M. Angelova, I. Popov. *New aspects of diagnosing hypertensive conditions during pregnancy*..... 3
- K. Kostov, Yu. Vanev, O. Cholakov, L. Svilenov and A. Dimova. *Assessment of spleen injuries in blunt abdominal trauma*..... 9
- R. Tsolov, E. Firkova, G. Iordanov. *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw – 6-months post treatment radiographic results*..... 13
- N. Veleva, T. Vekov, M. Draganova. *The clinical and cost-effectiveness of combined therapies (PD-1 inh, AKI and chemotherapy) for non-squamous, non-small cell lung cancer – economic analysis* 21

Surveys

- Sv. Tsenov, B. Bogov. *Hyperlipidemia and the risk of development of cardiovascular disease* 29
- Sv. Tsenov, E. Grigorov, B. Bogov. *Familial hypercholesterolemia – clinical versus genetic diagnosis*..... 39
- R. Cherneva, Zh. Cherneva, V. Youroukova, D. Kostadinov, R. Petkov. *Early chronic obstructive pulmonary disease – definition, diagnostic approaches, prevention* 46
- R. Cherneva, Zh. Cherneva, V. Youroukova, D. Kostadinov, R. Petkov. *Smoking, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease – contemporary aspects and unresolved issues* 53
- A. Nankova, A. Elenkova, A. Zaharieva. *Endocrine conditions difficult to diagnose: Pseudo-Cushing states* 62

Editorial address:

UNION OF MEDICAL SPECIALISTS IN BULGARIA
1, Sv. G. Sofiysky, Sofia 1431 Bulgaria

СЪВРЕМЕННА МЕДИЦИНА 1/2019

Централна медицинска библиотека, МУ – София

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

Страниране: Д. Александрова

Печат: j-point plus

НОВИ АСПЕКТИ ЗА ДИАГНОСТИКА НА ХИПЕРТЕНЗИВНИТЕ СЪСТОЯНИЯ ПО ВРЕМЕ НА БРЕМЕННОСТТА

Н. Тодоров¹, И. Тодоров¹, М. Ангелова¹, И. Попов²

¹Катедра по акушерство и гинекология, МФ, ТУ – Стара Загора

²УМБАЛ „Проф. Д-р Стоян Киркович“ МК, ТУ – Стара Загора

Резюме. Преeklampsията е едно от най-тежките усложнения през втората половина на бременността с висока перинатална майчина и неонатална смъртност. Свързаната с бременността хипертония също поставя в риск живота и здравето на майката и плода. **Цел** на проучването е въз основа на отделни фактори да се определи при кои бременни има висок риск от развитие на хипертензивни състояния с оглед последващите антенатални грижи за тях. **Материал и методи:** Данните от проспективно проследените пациенти са събрани с анкетна карта и сонографско изследване в 11-13 гестационна седмица (г.с.) + 6 дни по времето за провеждане на биохимичния скрининг. Подбрана е група от бременни с един плод, непущачки, без хромозомни и структурни аномалии на плода, без приемащите профилактично ниски дози аспирин. При всички наблюдавани жени няма лабораторни и клинични данни за бъбречно заболяване или хипертония през първия триместър на бременността. Доплеровото изследване е проведено трансабдоминално на асцендентния клон на а.uterina на нивото на OICC. Измервани са двустранно пулсативен и резистентен индекс (Pi и Ri) и са конвертирани към MoM за съответната гестационна възраст. Измервани са средното артериалното налягане и теглото на всяка бременна. **Резултати:** Анализирани са данните от измерените стойности на Pi и Ri, наличието на диастолни инцизури и развитието на преeklampsия (PE) или хипертония, индуцирана от бременността (PIH) при 240 бременни. **Изводи:** Измерването на Pi на аа. uterinae по време на биохимичния скрининг на бременните е бърз, надежден и евтин маркер в прогнозирането за развитие на PE или хипертонично заболяване в по-късните периоди на бременността. Измерените стойности на Ri през 11-13 гестационна седмица нямат съществено значение в прогнозата за развитието на преeklampsия. При бременни с повишено средно артериално налягане (над 86 mm Hg) PE се развива приблизително в 19,3%, а и PIH – в 22,8%. При повишен индекс на телесната маса (BMI над 25/m²) на бременната три пъти по-често се развива PE или PIH.

Ключови думи: доплерово изследване на маточна артерия, доплер-ултразвук, пулсативен индекс на маточната артерия, преeklampsия, скрининг през първи триместър, бременност

NEW ASPECTS OF DIAGNOSING HYPERTENSIVE CONDITIONS DURING PREGNANCY

N. Todorov¹, I. Todorov¹, M. Angelova¹, I. Popov²

¹Department Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty, Trakia University – Stara Zagora

²UMHAT Prof. Dr Stoyan Kirkovich, Medical College, Trakia University – Stara Zagora

Abstract. Preeclampsia is one of the most serious complications in the second half of pregnancy with a high perinatal maternal and neonatal mortality. Pregnancy-related hypertension also puts the life and health of mother and fetus at risk. **The aim** of the study was based on separate factors to determine pregnant women with a high risk of developing hypertensive conditions in view of their subsequent antenatal care. **Material and Methods:** The data from the prospectively monitored patients were collected with a questionnaire and sonographic study at gestational weeks 11-13 + 6 days at the time of the biochemical screening. A group of single-fetus, non-smoker gravidas without chromosomal and structural abnormalities of the fetus was recruited, excluding the pregnant women who prophylactically take low-dose aspirin. The studied gravidas did not have laboratory and clinical evidence of kidney disease or hypertension during the first trimester of pregnancy. The Doppler study was performed transabdominally at the a. uterina ascending branch at the OICC level. Bilaterally

the pulsatility and resistant indices (Pi and Ri) were measured and converted to MOM for the respective gestational age. Mean arterial pressure and weight of the pregnant woman were measured. **Results:** Data on Pi, Ri, presence of diastolic incisures and the development of preeclampsia (PE) or pregnancy-induced hypertension (PIH) in 240 pregnant women were analyzed. **Conclusions:** Measuring Pi of aa. uterinae during biochemical screening of the pregnant is a quick, reliable and invaluable marker in the prognosis of PE or hypertensive disease in late pregnancy. Measured values of Ri during gestational weeks 11-13 do not play a significant role in the prognosis of the preeclampsia development. In gravidas with elevated mean arterial pressure (over 86 mm Hg) PE is developed in approximately 19.3%, and PIH in 22.8%. With an increased body mass index (BMI over 25/m²), gravidas develop PI or PIH three or more times more often.

Key words: uterine artery Doppler, Doppler ultrasound, uterine artery pulsatility index, preeclampsia, first trimester screening, pregnancy outcomes

ВЪВЕДЕНИЕ

Пreekламписята (PE) е едно от най-тежките усложнения във втората половина на бременността. Тя засяга около 6.6 млн. бременни по света ежегодно с 1:100 000 майчина смъртност. Тя е в основата на 40% от антенаталната смъртност на плода, на приблизително 12-25% от ретардацията на плода и ниското тегло при кърмачетата, както и на 15-20% от всички преждевременно родени деца.

Според US Department of Health and Human Services точният брой на жените, които развиват PE, не е известен. Някои оценки показват, че PE засяга 2-8% от всички бременни в световен мащаб.

Освен развитието на пreekлампися не по-малко важно е и развитието на свързаната с бременността хипертония (PIH).

ЦЕЛ НА ПРОУЧВАНЕТО

Въз основа на доплерово изследване на aa. uterinae и други фактори, да се идентифицират възможно най-рано бременните с висок риск от развитие на пreekлампися и PIH, при които да бъдат приложени профилактика, активно наблюдение и навременно лечение, предотвратяващо тежките усложнения, свързани с тях.

ЗАДАЧИ

1. Да определим такива лабораторни и физикални фактори, които възможно най-рано да диференцират бременните, които по-късно ще развият хипертензивни състояния.

2. Да се изберат сравнително лесни, достъпни и икономически изгодни за изследване маркери, подпомагащи дейността на женските консултации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В съвременното утеро-плацентарната циркулация се оценява чрез доплерова велосиметрия на утеринните артерии.

Подбрана бе група от бременни жени в първи триместър на бременността (11-13 гестационна седмица + 6 дни) по време на провеждане на биохимичния скрининг за изключване на анеуплоидии на плода. От изследването бяха изключени бременни с хромозомни и структурни аномалии на плода, както и приемащите профилактично ниски дози аспирин, пушачки и бременни с многоплодие. При всички наблюдавани жени няма лабораторни и клинични данни за бъбречно заболяване или хипертония до първия триместър на бременността.

Получените от проучването резултати са обработени статистически с пакета програми IBM SPSS Statistics, Version 24.

Проучването беше проспективно продължително доплер изследване на aa. uterinae през първия триместър на бременността. Гестационната възраст се определяше от ПРМ и беше верифицирана с измерване на CRL. Доплеровото изследване се провеждаше трансабдоминално на асцендентния клон на а. uterina на нивото на OICC (1). За статистическа обработка се използваха средните стой-

ности на P_i и R_i за двете маточни артерии. Във всички случаи на измерване вляво и вдясно P_i и R_i бяха конвертирани към MoM за гестационната възраст. Субективно се оценяваше наличието или липсата на инцизури в началото на диастолната фаза (фиг. 1 и фиг. 2).

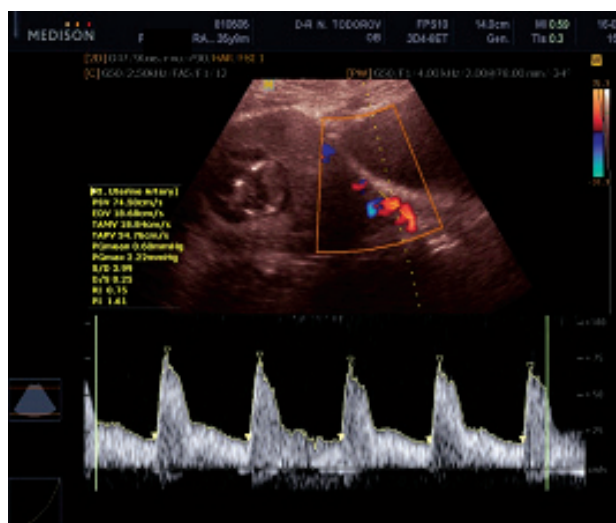
В периода от 2014 до 2017 год. бяха направени 432 биохимични скрининга за анеуплоидии на плода. Данни за изхода от бременността бяха събрани от 240 пациентки. От проучването отпаднаха 192 пациентки поради липса на данни или при които бременността не е завършила.

При 240 жени бременността е приключила с раждане. При тях са анализирани данните от доплеровото изследване на маточните артерии, развитието на бременността и из-

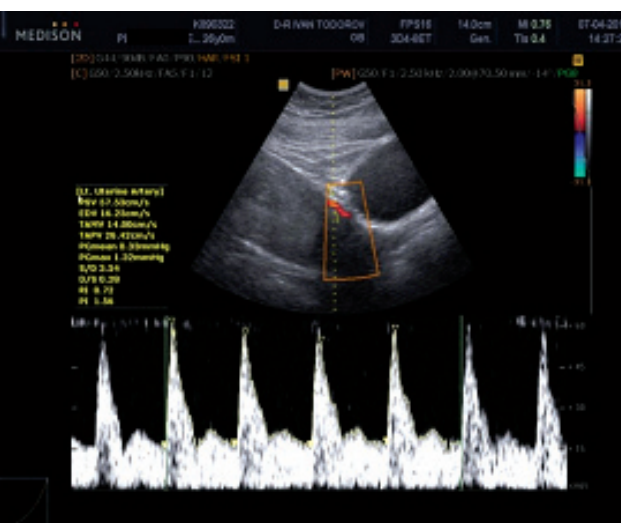
хода ѝ за майката и плода. В 11-13 + 6 г.с. P_i при нормално протеклите бременности се движеше в стойности 0.93-1.40, или средно 1.39, и 1.44-1.93, или средно 1.55, при бременните, които впоследствие развиха РЕ и PIH (предизвикана от бременността хипертония), табл. 1.

R_i се движи в стойности от 0.65 до 0.83 MoM и не се установи статистическа разлика между контролната (R_i 0.73 MoM ; $P = 0.0001$) и рисковата група (R_i 0.74 MoM ; $P = 0.002$) през първия триместър на бременността [3].

При 19 (8%) случая има диастолни инцизури – едностранни или двустранни. При 14 от тези случаи впоследствие се разви PIH, а при една интраутеринна ретардация на плода и на термин се роди плод с тегло 2510 г. [5].



Фиг. 1. Без инцизури



Фиг. 2. С наличие на инцизури

Таблица 1. Разпределение на бременните според P_i

$P_i \leq 1.39 MoM$			$P_i \geq 1.55 MoM$		
Бременни без усложнения	Бременни с РЕ	Бременни с PIH	Бременни без усложнения	Бременни с РЕ	Бременни с PIH
N 146 (90.63%)	8 (5%)	7 (4.37%)	54 (68.37%)	13 (16.45%)	12 (15.18%)

Изследване на САН като предиктор за развитие на РЕ

Според най-нови данни (А. А. Baschat, 2015 год.) важноста на кръвното налягане (RR)

като предиктор на РЕ се подчертава във всички скрининг алгоритми още през първия триместър на бременността [8].

В тази връзка бяха изследвани 240 бремен-

ни, като бяха измервани стойностите на RR между 11 и 14 г.с. и след 20 г.с. до раждането. Като по-точен показател бе изследвано средното артериално налягане (САН). От изслед-

ваните 240 бременни с по-високи стойности на САН (над 86 mm Hg) в 11-13 + 6 г.с. бяха 57 бременни (32,21%). Обобщените резултати са представени в табл. 2.

Таблица 2. Разпределение на бременните по САН

Общ брой бременни 240					
Бременни с нормално САН 183			Бременни с високо САН 57		
Без РЕ и РИН	РЕ	РИН	Без РЕ и РИН	РЕ	РИН
167 91.22%	10 5.49%	6 2,9%	33 59.89%	11 19.30%	13 22.81%

При бременни с повишено САН (над 86 mm Hg) РЕ се развива приблизително **4 пъти по-често**, а РИН **10 пъти по-често**, отколкото в контролната група.

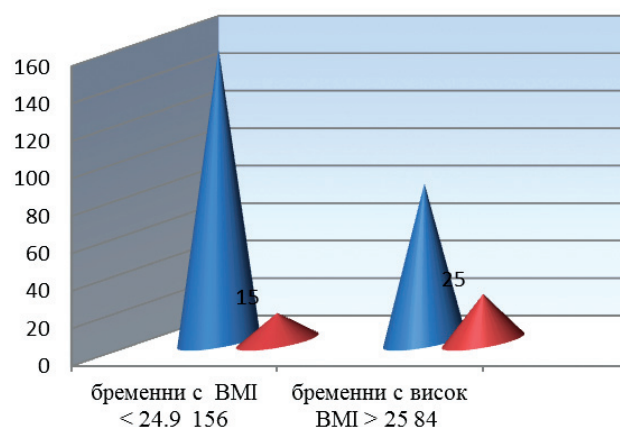
Значение на индекса на телесната маса (BMI) за развитие на РЕ и РИН

Широкото разпространение на затлъстяването и очакваното му увеличение има значителни последици за бременността, като безплодие, спонтанни аборти, фетални малформации, тромбоемболични усложнения, гестационен диабет, преждевременно раждане, цезарово сечение, ембрионален свръхрастеж и хипертонични усложнения.

От изследваните 240 бременни в първия триместър на бременността 156 бременни (64.85%) са с нормален BMI ($BMI \leq 24.91$), а 84 (35.15%) са с повишен BMI ($BMI \geq 25$).

От 156 жени с нормален BMI 140 (90.32%) са завършили бременността си без усложнения, а 15 от тях са развили РЕ и РИН (9.68%), като 7 жени (4,52%) са развили РЕ, а 8 (5.16%) – РИН.

От 84 бременни с повишен BMI 59 (70.23%) са завършили бременността си без усложнения, а 25 от тях (29.77%) са развили РЕ и РИН (фиг. 3).



Фиг. 3. Развитие на РЕ или РИН спрямо теглото на бременната

ИЗВОДИ

1. Измерването на P_i на аа. uterinae по време на биохимичния скрининг на бременните е бърз и надежден маркер за прогнозиране развитие на РЕ или хипертонично заболяване в по-късните срокове на бременността. **При стойности на P_i над 1.39 и особено над 1,6 бременните развиват РЕ или РИН в около 30% (4, 5).**
2. **При бременни с повишено САН (над 86 mm Hg) РЕ се развива приблизително в 19,3%, а РИН в 22,8%.** Следователно е възможна предикция на РЕ много по-рано – още в първия триместър на бременността. Още по-висок е процентът на бременните, развили РИН (9, 10).
3. **При повишен BMI три пъти по-често се развива РЕ или РИН.**
4. Диастолни инцизури се наблюдават в 8% от всички случаи, но наличието им обуславя развитие на РИН в 73,6%.
5. При данни за повишен риск от поява на хипертензивни състояния за прецизиране на риска могат да бъдат използвани други биохимични маркери.
6. Резултатът от ROC анализа показва, че променливите BMI, P_i и САН могат да служат за разграничаване на двете групи – без и с усложнения ($P < 0.05$). Определени са стойностите на точките на прекъсване (cut point) за всяка променлива, като:

Descriptives									
		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
						Lower Bound	Upper Bound		
Средна PI	Нормално	200	1,3640	,36591	,02587	1,3129	1,4150	,77	2,45
	PE	19	1,6761	,40560	,09305	1,4806	1,8715	,91	2,39
	RR	21	1,7057	,28582	,06237	1,5756	1,8358	1,06	2,12
	Total	240	1,4186	,38173	,02464	1,3700	1,4671	,77	2,45
Средна RI	Нормално	200	,7393	,07692	,00544	,7286	,7500	,44	1,29
	PE	19	,7479	,05224	,01198	,7227	,7731	,67	,86
	RR	21	,7493	,06885	,01502	,7179	,7806	,60	,86
	Total	240	,7409	,07444	,00480	,7314	,7503	,44	1,29

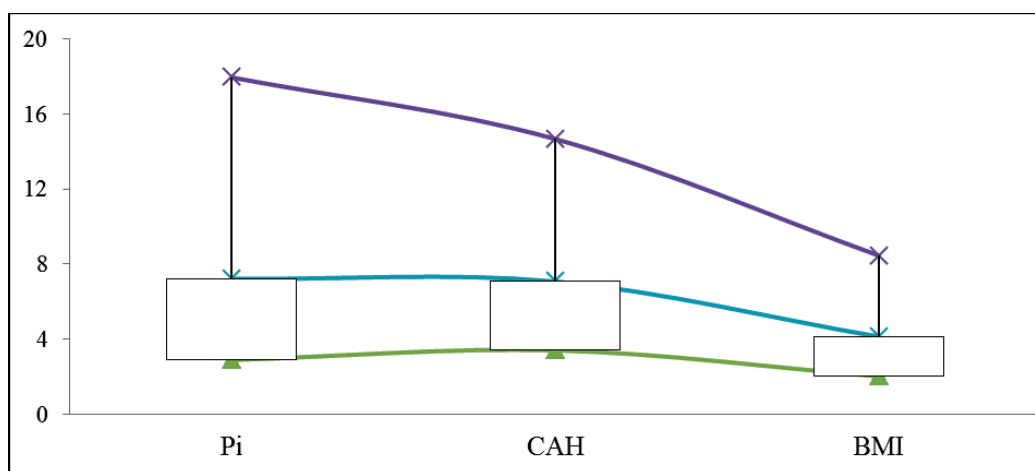
Създадени са съответните им дихотомни променливи и това позволява да се използва логистичен регресионен анализ, чрез който да се определи силата на действие на всяка от трите променливи върху усложненията. Тази сила се определя от отношението на шансовете като мярка за силата им на действие. Променливите се подреждат по следния начин по сила на действие (отношение на шансовете, OR):

1. За P_i : OR = 7.212, с 95% CI (2.898; 17.948)

2. За CAH: OR = 7.071, с 95% CI (3.407; 14.667)

3. За BMI: OR = 4.134, с 95% CI (2.021; 8.454).

Стойности на P_i , по-големи от 1.39, увеличават риска за усложнение 7.2 пъти, а в популацията от 3 до 18 пъти с вероятност 95%. Стойности на CAH, по-големи от 86, увеличават риска за усложнение 7 пъти, а в популацията от 3.4 до 14.7 пъти с вероятност 95%. Стойности на BMI, по-големи от 24.91, увеличават риска за усложнение 4 пъти, а в популацията от 2 до 8.5 пъти с вероятност 95%.



Фиг. 4. Отношение на шансовете (OR) и 95% интервали на доверителност за променливите P_i , CAH и BMI

Библиография

1. Lefebvre J et al. Comparison of two different sites of mesurment for transabdominal uterine artery Doppler velocimetry at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40,288-292.
2. Plasencia W et al. Uterineartery Doppler at 11+0 to 13+6 weeks in the prediction of preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30,742-749.
3. Melchiorre K et al. First trimester uterine artery Doppler idicesin term and preterm pre – eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32(2),133-137п
4. Plasencia W. et al. Uterine artery Doppler at 11+0 to 13+6 weeks and 21+0 to 24+6 weeks in the prediction of pre – eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32,138-146.
5. McLeod L. How useful is uterine artery Doppler ultrasonography in predicting pre – eclampsia and intrauterine growth restriction? *CMAJ* 2008;178(6).727-729.
6. Bukowski R et al. Fetalgroft in early pregnancy and risk of delivering low birth weight infant. Prospective cohort study. *BMJ* 2007;334.
7. Papageorghion AT, Leslie K. Uterine artery Doppler in theprediction of adverse pregnancy outcome. *Gurr Opin Obstet Gynecol* 2007;19(2),103-109.
8. Baschat AA. First-trimester screening for pre-eclampsia: moving from personalized risk prediction to prevention. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:119-129.
9. Walsh CA, Baxi LV. Mean arterial pressure and prediction of pre-eclampsia. *BMJ* 2008;336:1079-1080.
10. Rocha R. Simple approach based on maternal characteristics and mean arterial pressure for the prediction of preeclampsia in the first trimester of pregnancy. Published Online: 2017-04-06.

Адрес за кореспонденция:

*Д-р Иван Тодоров Тодоров
бул. "Генерал Столетов" № 171
6000 Стара Загора
тел. 0889298787
e-mail: Mdyt77@dir.bg*

Address for correspondence:

*Ivan Todorov Todorov, MD
171 General Soletov blv.
Bg – 6000 Stara Zagora
tel. +359 889298787
e-mail: Mdyt77@dir.bg*

ОЦЕНКА НА УВРЕЖДАНИЯТА НА СЛЕЗКАТА ПРИ НЕПРОНИКВАЩА АБДОМИНАЛНА ТРАВМА

К. Костов, Ю. Ванев, О. Чолаков, Л. Свиленов и А. Димова

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

Резюме. Целта на проучването е изследване на индивидуалния профил и резултатите след лечение на пациенти с увреждания на далака от непроникваща абдоминална травма в УМБАЛСМ "Н. И. Пирогов". Събрани и разгледани са данни от проучване на пациентска група в Секцията по обща, висцерална и спешна хирургия на УМБАЛСМ "Н. И. Пирогов" за периода от 01.01.2010-31.12.2011 г. Селектирани са 58 болни с увреждания на далака от непроникваща абдоминална травма. Изследвани са показатели, характеризиращи основни клинично-патологични особености (епидемиология, демография, степен на патологично увреждане), оперативен подход и резултати от него (следоперативни усложнения, леталитет, продължителност на постоперативния период), влияние на придружаващите фактори. В проучването са включени 58 пациенти. От тях мъжете са 41 (70,69%), жените – 17 (29,31%). С хипотония или шок са регистрирани 16 пациенти (27,59%). Асоциирани увреждания са отбелязани при 45 болни, като водещи са травмите на опорно-двигателния апарат (17-29,31%), следвани от тези на гръдния кош (11-18,97%), интраабдоминалните лезии (9-15,52%) и ЧМТ (8-13,79%). Болничният престой варира от 6 до 15 дни (средно 8 дни) в зависимост от общото състояние и локалната тежест на лезията. Регистрираната смъртност е 8,62% (пет от пострадалите). Най-засегнатата група с травматични увреждания на слезката са мъжете в активна възраст. Лечението на пострадалите включва реанимационна терапия и адекватно избрана оперативна процедура след акуратно идентифициране на травматичната лезия.

Ключови думи: непроникваща абдоминална травма, увреждане на слезка, лечение

ASSESSMENT OF SPLEEN INJURIES IN BLUNT ABDOMINAL TRAUMA

K. Kostov, Yu. Vanev, O. Cholakov, L. Svilenov and A. Dimova

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

Abstract. To analyze the individual profile and results after treatment of patients with spleen lesions from blunt abdominal trauma in the Department of General, Visceral and Emergency Surgery in UMHATEM Pirogov. Data from a study of a patient group in the Department of General, Visceral and Emergency Surgery of UMHATEM "N. I. Pirogov" for the period 1 January 2010 – 31 December 2011, were analyzed. 58 patients with spleen injuries due to blunt abdominal trauma were selected. Indicators characterizing basic clinical and pathological features (epidemiology, demography, degree of pathological impairment), surgical approach and its outcomes (postoperative complications, lethality, the postoperative period duration), and the influence of concomitant factors were studied. The study included 58 patients. Of these, men are 41 (70.69%), women 17 (29.31%). 16 patients (27.59%) were reported with hypotension or shock. Associated injuries were noted in 45 patients, leading to traumas of the locomotor system (17-29.31%), followed by chest trauma (11-18.97%), intra-abdominal lesions (9-15.52%) and head injuries (8-13.79%). The hospital stay varies from 6 to 15 days (median – 8 days) depending on the general condition and the local severity of the lesion. The registered mortality was 8.62% (five of the injured). The most affected group with traumatic injuries of the spleen are men of working age. Treatment of the injured includes resuscitation therapy and adequately selected operating procedure after accurately identify traumatic lesion.

Key words: spleen injuries, blunt abdominal trauma, treatment

УВОД

През последните десетилетия, с нарастването на икономическия растеж, индустриализацията и увеличаването на автомобилното производство се повиши и честотата на пътнотранспортните произшествия (ПТП). Поради това травматичните увреждания в абдоминалната област са с повишена честота, а нараняванията на коремните органи в много случаи са животозастрашаващи. Непроникващите абдоминални травми са причина за увреждания на коремни органи в 79% от случаите (1, 2, 3), като най-често срещаните наранявания са на слезката и черния дроб (4, 5, 6). При около 60% от пациентите слезката е единственият наранен орган, а честотата на леталитета достига до 8,5% (2, 3, 4). Основна причина в над 75% от случаите на травми на далака са пътнотранспортните произшествия.

Слезката е най-кръвоснабденият орган в човешкото тяло, през който преминават около 350 л кръв за 24 часа. Разположена е заднолатерално в горен ляв квадрант на коремната област, под лявата половина на диафрагмата и латерално от голямата кривина на стомаха. Поради тези анатомични особености нараняванията на далака при торакоабдоминални травми са потенциално животозастрашаващи. Спектърът от увреждания варира в зависимост от локалната тежест на лезията и поради това е необходим индивидуален подход при първоначалната оценка, изследванията, ресусцитацията и оперативното лечение при всеки травматично пострадал. Болка в корема, перитонеално дразнене в горен ляв квадрант, тахикардия и хипотензия са най-често срещаните клинични белези, характеризиращи уврежданията на слезката. Основната цел в спешните центрове е навременно идентифициране на лезията и акуратно лечение на потенциално животозастрашаващата хеморагия. Запазването на функционалната тъкан на далака е второстепенно и при селектирани пациенти може да се постигне чрез използването на консервативен подход или специални оперативни техники. Спешна-

та спленектомия си остава животоспасяваща интервенция за много от пострадалите. Резултатите от консервативното поведение при увреждания на слезката понякога са непредсказуеми поради рисковете от вторична руптура, въпреки първоначални КАТ данни за минимална паренхимна лезия (7, 8, 9).

Целта на проучването е изследване на индивидуалния профил и на резултатите след лечение на пациенти с увреждания на далака от непроникваща абдоминална травма в УМБАЛСМ “Н. И. Пирогов”.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За период от две години – от 1.1.2010 до 31.12.2011 г., в Секцията по обща, висцерална и спешна хирургия в УМБАЛСМ “Пирогов” са оперирани 129 пациенти с непроникваща абдоминална травма. От тях 58 са идентифицирани с изолирани лезии на слезката. В проучването през този период са проследени параметрите възраст, пол, етиология на травмата, клинична картина, локализация на травмата, асоциирани увреди, лечение, морбидитет и леталитет. Данните от всички пациенти, постъпили в болницата с непроникваща абдоминална травма и доказани при лапаротомия (лапароскопия) травматични увреждания на далака са внимателно систематизирани, анализирани и обобщени. Пациентите с проникваща абдоминална травма не са включени в проучването. Резултатите са обобщени чрез проследяване на морбидитет и леталитет до едномесечния интервал след постъпването.

РЕЗУЛТАТИ

В проучването са включени 58 пациенти. От тях мъжете са 41 (70,69%), жените – 17 (29,31%). Основна причина са пътнотранспортните произшествия – 39 пострадали (67,24%), следвани от криминални и битови инциденти – 8 (13,79%), височинни травми – 6 (10,34%), и производствени аварии – 5 (8,62%). При физикалните прегледи в пове-

чето от случаите се верифицира абдоминална болка (48-82,76%), както и перитонеално дразнене (37-63,79%). С хипотония или шок са регистрирани 16 пациенти (27,59%). Асоциирани увреждания са отбелязани при 45 болни, като водещи са травмите на опорно-двигателния апарат (17-29,31%), следвани от тези на гръдния кош (11-18,97%), интраабдоминалните лезии (9-15,52%) и ЧМТ (8-13,79%). Започната е незабавна реанимационна терапия, включваща обемозаместване и кръвни продукти. От образните диагностични методи с най-голяма специфичност и достоверност са УЗД и КАТ, верифициращи СПТ, а от инвазивните – ДПЛ и лапароскопия. Преобладаващият брой пациенти са настанени в операционна зала до 12-ия час от травмата. Болничният престой варира от 6 до 15 дни (средно 8 дни) в зависимост от общото състояние и локалната тежест на лезията. Регистрираната смъртност е 8,62% (пет от пострадалите).

ОБСЪЖДАНЕ

Лечението на непроникващите абдоминални травми е трудна задача дори и за най-добрите спешни центрове, разполагащи със специализирана апаратура и опитни специалисти. В много случаи клиничната оценка на непроникващите абдоминални увреждания може да бъде завоалирана от други очевидни външни наранявания, като рани на глава или открити фрактури на крайници, и точно поради това екзактната диагноза може да бъде забавена. Неразпознато абдоминално увреждане е често срещана причина за предотвратима смърт след травма (10).

Настоящото проучване демонстрира профила и резултатите на пациенти с травматично увреждане на слезката в най-големия спешен център в България.

Навременната диагноза и оптималният алгоритъм на лечение на потенциално животозастрашаващи кръвоизливи са от първостепенно значение. Суспекцията за увреждане на далак нараства, когато се позитивира болезненост в горен ляв квадрант или е вери-

фицирана травма в областта на лява гръдна половина. Диагностицирането на лезия на слезката се извършва чрез УЗД или КАТ (11, 12). УЗД е удобно и бързо изследване, което се извършва на леглото на пострадалия и е подходяща за хемодинамично нестабилни пациенти, но негативните резултати невинаги изключват нараняване на далака (13). Предимство на УЗД е, че няма радиационно облъчване и не изисква използването на контрастно вещество. КАТ дава максимална информация, но рутинната му употреба е възпрепятствана от риск от излагане на радиация, алергични реакции, както и нефротоксичност, предизвикана от контраста. Оценката и лечението на пациенти с непроникваща абдоминална травма остава предизвикателство за спешната медицина. От изследвания пациентски колектив 16 пострадали (27,59%) са били с хипотензия или шок. На около две трети от пациентите е извършена хемотрансфузия. Преливането на кръв и оптималното обемозаместване са важни сегменти от реанимационната терапия на пострадалите с увреждане на слезката. Според световните литературни източници преобладават травмите на слезката при мъжете спрямо тези при жените (15, 16). В проучването от УМБАЛСМ “Н. И. Пирогов” също е регистрирана силна доминация на мъжкия пол. Това е така поради факта, че повечето от агресивните шофьори, причинители на ПТП, са мъже; голяма част от криминалните и битовите инциденти са свързани с мъжкия пол, както и тежкият физически труд и производствени процеси. Пострадалите при политравма са с усложнена клинична картина и затруднена оценка на увреждането спрямо болни с изолирани травми. В настоящото проучване повечето от пациентите са регистрирани с асоциирани увреждания, като най-често срещани са на крайници и ЧМТ. Слезката е един от най-уязвимите абдоминални органи при политравма поради специфичната ѝ структура и анатомични особености.

Всички пациенти с доказано травматично увреждане на слезката са лекувани оператив-

но – извършена е спленектомия или локална хемостаза.

Регистрираната смъртност от 8,62% (пет от пострадалите) е сравнима със световните литературни данни (4, 7, 8).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проучването демонстрира, че най-честа причина за травматични увреждания на слезката

при непроникваща абдоминална травма са пътнотранспортните произшествия. Навременното идентифициране на лезията чрез УЗД и КАТ е предпоставка за добра прогноза при пострадалите. Агресивна реанимационна терапия чрез хемотрансфузии и обемозаместване, както и оптималната хирургична интервенция са ключът към благоприятни резултати – ниски нива на морбидитет и леталитет.

Библиография

1. Ong CL, Png DJ, Chan ST. Abdominal trauma – A review. Singapore Med J, 1994; 35:269-70.
2. Alamri Y, Moon D, Yen DA, et al. Ten-year experience of splenic trauma in New Zealand: The rise of non-operative management. N Z Med J, 2017; 130:11-8.
3. Cathey KL, Brady WJ Jr, Butler K, et al. Blunt splenic trauma: Characteristics of patients requiring urgent laparotomy. Am Surg, 1998; 64:450-4.
4. Sözüer EM, Ok E, Banlı O, et al. Traumatic splenic injuries. Ulus Travma Derg, 2001; 7:17-21.
5. Shweiki E, Klena J, Wood GC, Indeck M. Assessing the true risk of abdominal solid organ injury in hospitalized rib fracture patients. J Trauma, 2001; 50:684-8.
6. Davis JJ, Cohn I Jr, Nance FC. Diagnosis and management of blunt abdominal trauma. Ann Surg, 1976; 183:672-8.
7. Mangus RS, Mann NC, Worrall W, Mullins RJ. Statewide variation in the treatment of patients hospitalized with spleen injury. Arch Surg, 1999; 134:1378-84.
8. Pitcher ME, Cade RJ, Mackay JR. Splenectomy for trauma: Morbidity, mortality and associated abdominal injuries. Aust N Z J Surg, 1989; 59:461-3.
9. Ertekin C, Akyildiz H, Taviloğlu K, et al. Results of conservative treatment for solid abdominal organ trauma. Ulus Travma Derg, 2001; 7:224-30.
10. Fazili A, Nazir S. Clinical profile and operative management of blunt abdominal trauma: A retrospective one year experience at SMHS hospital, Kashmir, India. JK Pract, 2001; 8:219-21.
11. Paajanen H, Lahti P, Nordback I. Sensitivity of transabdominal ultrasonography in detection of intraperitoneal fluid in humans. Eur Radiol, 1999; 9:1423-5.
12. Singh G, Arya N, Safaya R, et al. Role of ultrasonography in blunt abdominal trauma. Injury, 1997; 28:667-70.
13. Possamai C, Corbanese U, Ruga P, et al. Prospective evaluation of the role of abdominal echocardiography in the treatment of seriously traumatized patients. Minerva Anestesiol, 1989; 55:313-7.
14. Ambrose MM, Ravichandran K, Ramdas A, Sekhar G. A study of blood utilization in a tertiary care hospital in South India. J Nat Sci Biol Med, 2015; 6:106-10.
15. Boyle MJ, Smith EC, Archer FL. Trauma incidents attended by emergency medical services in Victoria, Australia. Prehosp Disaster Med, 2008; 23:20-8.
16. Babatunde AS, Adedeji OA, Chima PK, et al. Clinical spectrum of trauma at a university hospital in Nigeria. Eur J Trauma, 2002; 28:365-9.

Адрес за кореспонденция:

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

Address for correspondence:

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

БИФОСФОНАТНО ИНДУЦИРАНА ОСТЕОНЕКРОЗА НА ЧЕЛЮСТИТЕ – РЕНТГЕНОЛОГИЧНИ РЕЗУЛТАТИ 6 МЕСЕЦА СЛЕД ЛЕЧЕНИЕ

Р. Цолов¹, Е. Фиркова², Г. Йорданов³

¹Клиника по лицево-челюстна хирургия, УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив

²Катедра "Пародонтология и ЗОЛ", МУ – Пловдив

³Катедра "Образна диагностика, дентална алергология и физиотерапия",
Факултет "Дентална медицина", МУ – Пловдив

Резюме. Бифосфонатно индуцираната остеонекроза на челюстта е усложнение, свързано с приема на бифосфонати, при пациенти с рак, костни метастази и др. Лечението на открития костен дефект се извършва медикаментозно или хирургично, като приложението на богатия на тромбоцити фибрин вероятно ускорява оздравителните процеси след резекцията. Целта на това проучване е да установи чрез обективни рентгенологични параметри дали приложението на автоложна фибринова мембрана подобрява характеристиките на костния дефект 6 месеца след приключване на лечението в сравнение с показателите след медикаментозно лечение. Проследени са 237 пациенти, разпределени в 2 групи. Шест месеца след лечението се установява, че остеонекрозите, лекувани хирургично и с използване на фибринова мембрана, демонстрират по-добър оздравителен процес. Големината на сянката при тях е в границите 1-3 mm; със силен интензитет, хомогенна структура и очертания. Тези обективни параметри дават основание да се препоръча използването на фибринова мембрана при лечението на бифосфонатно индуцираната остеонекроза в допълнение към стандартния хирургичен протокол.

Ключови думи: бифосфонатно индуцираната остеонекроза на челюстта, лечение, богат на тромбоцити фибрин, компютърна томография, рентгенов образ

BISPHOSPHONATE-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW – 6-MONTHS POST TREATMENT RADIOGRAPHIC RESULTS

R. Tsolov¹, E. Firkova², G. Iordanov³

¹Clinic of Maxillofacial Surgery, UMHAT „Sv. Georgy“ – Plovdiv

²Department of Periodontology and Diseases of the Oral Mucosa, MU – Plovdiv

³Department of Image Diagnostics, Dental Allergy and Physiotherapy,
Faculty of Dental Medicine, MU – Plovdiv

Abstract. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) is a condition found in patients who have received bisphosphonate therapy for cancer and various bone-related conditions. Treatment of open bone defects can be performed conservatively or with a surgical approach. The application of plasma-rich fibrin (PRF) might stimulate the healing process in the necrotic areas after the resection. The aim of the present study is to evaluate the healing process by objective radiographic assessment of scanning, done 6 months after treatment. 237 osteonecrotic areas were followed up, divided in two groups prior the treatment. 6 months follow up results demonstrated better healing process in surgically treated sites with adjunctive use of PRF membranes compared to conservative treatment in terms of smaller defect size – 1 to 3 mm for most of the defects; strong intensity, homogenous structure and clear contours of the radiographic shades. In conclusion, adjunctive use of PRF membranes can be recommended as a useful tool in the management of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws.

Key words: bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, treatment, platelet rich fibrin, computed tomography, radiographic image

УВОД

Бифосфонатно индуцираната остеонекроза на челюстта (БИОНЧ) е зона на открита кост в лицево-челюстната област, която не зараста повече от 8 седмици и засяга пациенти, приемащи бифосфонатна медикаментозна терапия, основно интравенозно [1, 2, 10, 13]. Честотата на БИОНЧ в световен мащаб се увеличава, заедно с увеличаването на предписаните бифосфонати [15].

Понастоящем лечението на БИОНЧ остава дилема. Все още не е валидирано ефективно лечение. Временното преустановяване на бифосфонатния прием не предлага краткосрочни ползи, докато дългосрочното прекъсване (ако системните условия го позволяват) може да бъде полезно за стабилизиране на местата на остеонекрозите и за протичане на оздравителен процес. Употребата на перорални антимикробни промивки в комбинация с перорален системен антибиотик – пеницилин, метронидазол, хинолони, клиндамицин, доксициклин, еритромицин – дава резултати само в началния стадий и може да се използва по-скоро за спиране на развитието на болестта, отколкото за нейното лечение [5, 14]. Хирургичното лечение остава един от най-надеждните методи за елиминиране на некротичните огнища. В резултат на напредъка в научните изследвания и развитието на технологиите днес класическите хирургични техники се комбинират с биологични подходи като употребата на растежни фактори. Едно от тези достижения е мембраната от богат на тромбоцити фибрин (PRFm), която може да се добие по лесен и достъпен начин в амбулаторни условия.

Приложението на богатия на тромбоцити фибрин в хирургията е нов, алтернативен метод за лечение на БИОНЧ [15]. Dohan et al. (2006) разработват производствения протокол на PRF при опит за натрупване на тромбоцити и освобождаване на цитокини във фибринов съсирек. Тромбоцитите и левкоцитите са важна част от този биоматериал, но фибриновата матрица, която ги поддържа, е много полезна при съставянето на отговорните оп-

ределящи елементи за терапевтичния потенциал на PRF [7].

Използването на PRF мембрана в лицево-челюстната и пародонталната хирургия води до стимулиране на оздравителните процеси в засегнатите тъкани и като цяло – до обнадеждаващи клинични резултати [3, 4, 7, 10, 12]. Успешно се използва в реконструктивната терапия на костните дефекти в пародонтологията, оралната и лицево-челюстната хирургия и имплантологията. Засега повечето проучвания с PRF показват само краткосрочни резултати. Необходими са контролирани клинични изпитвания с дългосрочни резултати, за да се придобият по-задълбочени познания за ефективността и надеждността на този биоматериал и да се оптимизира използването му в ежедневните процедури.

Целта на нашето проучване е да се анализира оздравителният процес при пациенти с БИОНЧ, обективизиран чрез рентгенологичната симптоматика шест месеца след проведеното хирургично лечение с приложението на мембрани от богат на тромбоцити и растежни фактори фибрин, и да се сравни с резултатите след консервативно лечение.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

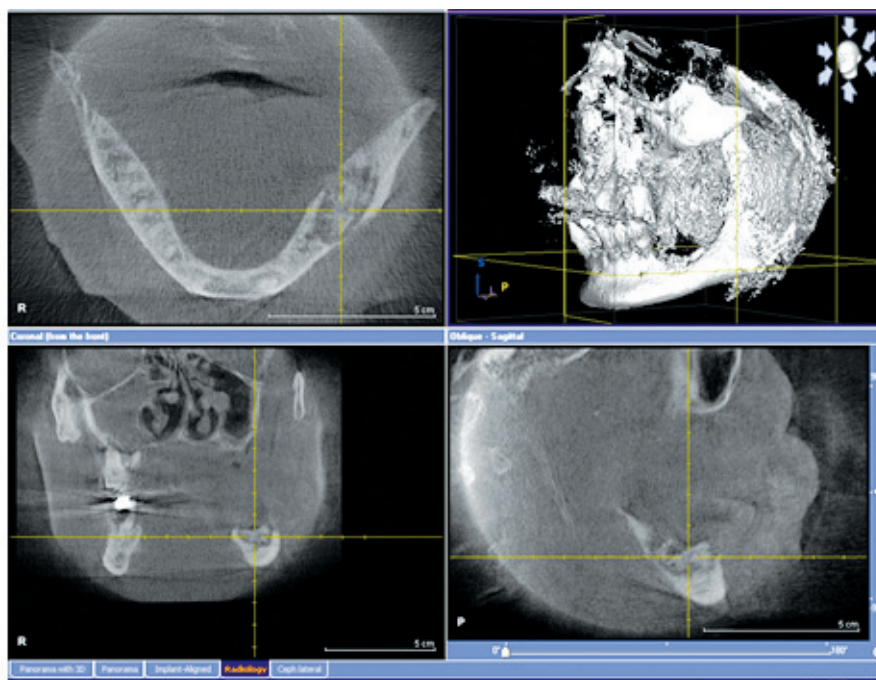
Клиничното изследване се проведе в Клиниката по лицево-челюстна хирургия на УМБАЛ „Свети Георги“, МУ – Пловдив, в периода от месец януари 2013 до месец декември 2017 година. В изследването са включени общо 237 лица с диагноза бифосфонатно индуцирана остеонекроза на челюстта от общо 750 пациенти, преминали през Клиниката по лицево-челюстна хирургия за този период. От тях 130 са жени и 107 са мъже. Диагнозата е поставена въз основа на анамнестични данни за прием на бифосфонати; клинични симптоми и находка на остеонекротично огнище и рентгенологични данни за остеонекроза.

Болните са разпределени в две групи. В първата група БИОНЧ е лекувана чрез хирургична ексцизия на некротичното огнище и използване на мембрани от богат на тромбоцити фибрин (PRF). При пациентите от

втората група е използвано само консервативно медикаментозно лечение (Clindamycin 600 mg 2 пъти/24 часа i.v.; Unasyn 1500 mg 2 пъти/24 часа). Преди началото на лечението е премината нехирургична пародонтална терапия. Шест месеца след приключване на

лечението е направено контролно рентгенологично изследване. Проследяваните параметри са: големина, интензитет, хомогенност и очертания на сянката на дефектите (фиг. 1).

Статистически методи – тест на Фишер



Фиг. 1. Контролна компютърна томография на пациент с БИОНЧ на 6-ия месец след лечението

РЕЗУЛТАТИ

БИОНЧ засяга почти поравно и мъжете, и жените, които са на интравенозна бифосфонатна терапия, с превес на жените. 55% от изследваните пациенти са жени и 45% – мъже. Средната възраст на пациентите е 68,8 години (между 41 г. и 85 г.).

Анатомо-топографската локализация на БИОНЧ е представена в таблица 1.

Процентът на лекуваните остеонекрози в долна и горна челюст е сходен и в двете групи, третирани хирургично или консервативно. Това процентно разпределение осигурява съпоставимост на резултатите след прове-

Таблица 1. Анатомо-топографска локализация на остеонекрозите в двете групи

	PRF	Консервативно (медикаментозно)	Тест на Фишер
ОБЩО	59 (100%)	178 (100%)	–
Долна челюст	38 (64%)	110 (62%)	.758
ляво	21 (55%)	58 (53%)	
дясно	17 (45%)	52 (47%)	.852
Горна челюст	21 (36%)	68 (38%)	.578
ляво	10 (48%)	42 (52%)	
дясно	11 (52%)	38 (48%)	.313

деното лечение. Долната челюст е лекувана при 64% от пациентите по PRF протокол и при 62% от тези с консервативно лечение, $p = 0.758$. Горната челюст е лекувана при 36% от PRF пациентите и при 38% от тези с консервативно лечение, без значима разлика в процента, $p = 0.758$. Процентното разпределение на пациенти, лекувани вляво и вдясно в долна челюст, също е сходно, без значима разлика между видовете лечение, $p = 0.852$. В горната челюст има подобно разпределение на пациенти с лечение вляво и вдясно при двата вида лечение, без значима разлика, $p = 0.313$.

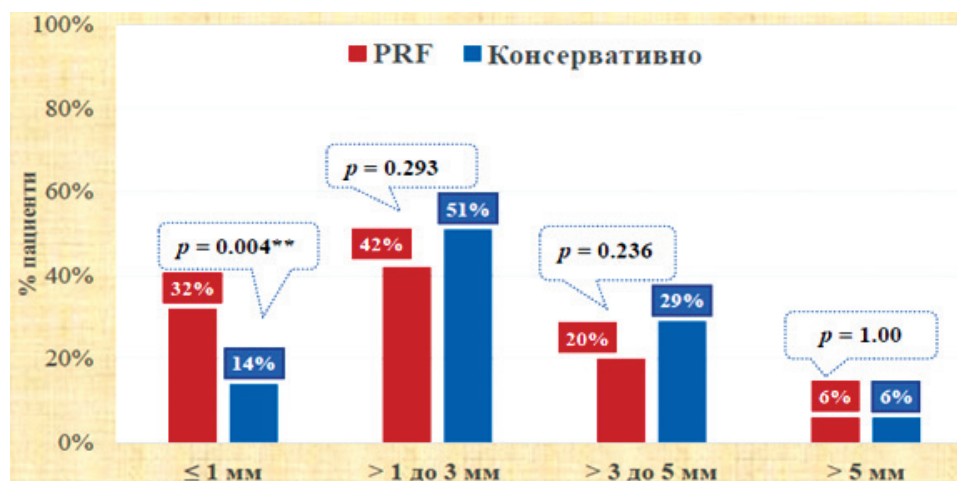
Разпределение спрямо големината на сянката
Големината на сянката на 6-ия месец след лечението се характеризира в четири категории според размера: ≤ 1 мм; $> 1-3$ мм; $> 3-5$ мм; > 5 мм.

Разпределението на големината на сянката в двете групи е представено на фиг. 2.

Най-голям е броят на дефектите с размери между 1 и 3 мм след консервативно лечение. Дефекти под 1 мм са установени при 32% от пациентите с хирургично лечение и PRF мембрана. Най-нисък е процентът на пациенти с по-големи от 5 мм сенки, характерно и за двете групи.

Разпределение спрямо интензитета на сянката на 6-ия месец след лечението

Интензитетът на сянката е измерен на 6-и месец след лечението. Резултатите показват значимо по-висок процент (68%) на пациенти със силен интензитет на сянката в групата на PRF лечение в сравнение с тези на консервативно лечение (40%), $p < 0.001$. Обратно, в групата на консервативно лечение процентът на пациенти със слаб интензитет (60%) е значимо по-висок от този в групата на PRF лечение (22%), $p < 0.001$. (таблица 2).



Фиг. 2. Процентно разпределение на пациентите от двете лечения спрямо големината на сянката на 6-ия месец

Таблица 2. Разпределение спрямо интензитета на сянката след двата вида лечение

Интензитет на сянката	Вид лечение		Тест на Фишер	
	PRF	Консервативно	Разлика	p
Силна	40 (68%)	71 (40%)	28%	.000**
Слаба	19 (32%)	107 (60%)	-28%	..000**

Знакът минус (-) пред стойността на разликата показва по-висок процент при консервативното лечение.*Статистическа значимост при $p < 0.05$; **Статистическа значимост при $p \leq 0.01$

Разпределение спрямо хомогенност (еднородност или нееднородност) и наличие на секвестрация 6 месеца след лечението

Хомогенността е изследвана на 6-ия месец след лечението. Процентното разпределение на пациентите при двата вида лечение е представено в три категории: еднородност, нееднородност и наличие на секвестрация (фиг. 3). Еднородност е установена при 100% от пациентите на PRF лечение и при 69% от тези на консервативно лечение. Разликата от 31% е значима, $p < 0.001$. Нееднородност не се установява при PRF пациентите, а при 31% от тези на консервативно лечение, със значимост на разликата, $p < 0.001$. Секвестрация се открива при 100% от пациентите на PRF лечение и при 22% от тези на консервативно лечение, със значима разлика от 78%, $p < 0.001$.

Очертания и промени в околната кост при двата вида лечение

Разпределението на пациентите от двата вида лечение спрямо очертанията е представено в четири категории: резки, нерезки, прекъснати и непрекъснати (таблица 3).

Резки очертания се установяват при 93% от PRF пациентите и при 40% от тези на консервативно лечение, със значима разлика от 53%, $p < 0.001$. Нерезки очертания има при 7% от PRF лечението и при 60% от консервативното, със значима разлика от 53%, $p < 0.001$. Прекъснати очертания се наблюдават при 10% от PRF пациентите и при 66% от тези на консервативно лечение, с разлика от 56%, $p < 0.001$. Непрекъснати движения преобладават при PRF лечението (90%) и се установяват при 34% от консервативното лечение, със значима разлика от 66%, $p < 0.001$.



Фиг. 3. Процентно разпределение на пациентите от двата вида лечение по хомогенност

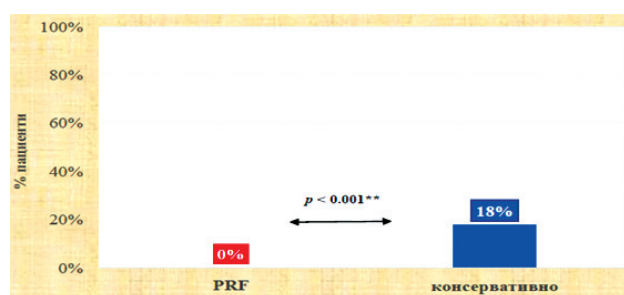
Таблица 3. Очертания при двата вида лечение

Очертания	Вид лечение		Тест на Фишер	
	PRF	Консервативно	Разлика	p
Резки	55 (93%)	72 (40%)	53%	.000**
Нерезки	4 (7%)	106 (60%)	-53%	.000**
Прекъснати	6 (10%)	117 (66%)	-56%	.000**
Непрекъснати	53 (90%)	61 (34%)	66%	.000**

Знакът минус (-) пред стойността на разликата показва по-висок процент при консервативното лечение. *Статистическа значимост при $p < 0.05$; **Статистическа значимост при $p \leq 0.01$

Очертават се две тенденции: 1) При пациентите на PRF лечение преобладават резки и непрекъснати очертания; 2) При пациентите на консервативно лечение по-често се срещат нерезки и прекъснати очертания.

Наличието на промени в околната кост е изследвано на 6-ия месец след лечението. Установява се при 18% от пациентите на консервативно лечение и не се наблюдава при пациентите на PRF лечение (фиг. 4). Разликата между двете лечения е статистически значима, $p < 0.001$.



Фиг. 4. Процент пациенти с промяна в околната кост

ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

Процентът на лекуваните в долна и горна челюст е сходен при двата вида лечение. Долна челюст е лекувана при 64% от пациентите по PRF протокол и при 62% от тези с консервативно лечение. Горна челюст е лекувана при 36% от PRF пациентите и при 38% от тези с консервативно лечение.

Резултатите за локализирането на остеонекрозите в нашето изследване съвпадат и със статистическите данни на Американската асоциация на оралните и лицево-челюстните хирурзи. В $\frac{2}{3}$ от случаите е засегната долната челюст, в $\frac{1}{4}$ – горната челюст, а в други случаи и двете кости [2].

Мнозинството от пациентите в PRF групата са категоризирани в първите две категории: ≤ 1 мм и $> 1-3$ мм. Като цяло най-висок е процентът на пациенти с големина $> 1-3$ мм, с изключение на долна и горна челюст вляво, където най-висок процент се наблюдава в категория ≤ 1 мм. Най-нисък е процентът на пациенти с големина > 5 мм.

По отношение на интензитета на сянката резултатите показват значимо по-висок процент (68%) на пациенти със силен интензитет на сянката в групата на PRF лечение в сравнение с тези на консервативно лечение (40%). Обратно, в групата на консервативно лечение процентът на пациенти със слаб интензитет (60%) е значимо по-висок от този в групата на PRF лечение (22%).

Еднородност е установена при 100% от пациентите на PRF лечение и при 69% от тези на консервативно лечение. Нееднородност не се установява при PRF пациентите, докато при тези на консервативно лечение се наблюдава при 31%. Секвестрация се открива при 100% от пациентите на PRF лечение и при 22% от тези на консервативно лечение със значима разлика от 78%, $p < 0.001$.

При очертанията и промените в околната кост установихме резки очертания при 93% от PRF пациентите и при 40% от тези на консервативно лечение, със значима разлика от 53%, $p < 0.001$. Нерезки очертания има при 7% от PRF лечението и при 60% от консервативното.

Прекъснати очертания наблюдавахме при 10% от PRF пациентите и при 66% от тези на консервативно лечение, с разлика от 56%. Непрекъснатите очертания преобладават при групата на PRF лечението (90%) и се установяват при 34% от групата на консервативното лечение.

Промени в околната кост се установяват при 18% от пациентите на консервативно лечение и не се наблюдават при пациентите на PRF групата.

Тъй като до момента не са известни проучвания на сходни компютърнотомографски параметри в изследванията на лечение на бифосфонатни остеонекрози чрез консервативно и хирургично лечение с мембрана от богати на тромбоцити фибрин, не можем да съпоставим нашите резултати с други. Въпреки това, получените от нас резултати заслужават разглеждане и вземане предвид при лечението на бифосфонатни остеонекрози, тъй като представят значими различия в резултатите

от компютърната томография на 6-ия месец между двете групи пациенти.

Данните показват излекуването на всички пациенти в PRF групата. При тях е налице еднородност на сянката, резки, непрекъснати очертания и секвестрация.

PRF е тромбоцитен концентрат от второ поколение, получен естествено, без добавяне на тромбин и антикоагулант и има естествена фибринова рамка, която може да предпазва растежните фактори от протеолиза [11]. Поради това растежните фактори могат да извършват своята дейност за по-дълго време и стимулират регенерацията на тъканите. В настоящото рентгенографско изследване се наблюдава значително образуване на кост, което е подкрепено от ролята на различните растежни фактори, присъстващи в PRF, за ускоряване възстановяването на меките и твърдите тъкани. Освен това PRF има специфична способност за бавно освобождаване на растежни фактори като трансформиращ растежен фактор-1 β , тромбоцитен растежен фактор- $\alpha\beta$ и съдов ендотелен растежен фактор, както и гликопротеини (например тромбоспондин-1) над > 7 дни [8], всички от които са организирани като гъста фибринова мрежа с голям брой левкоцити [9]. С всички тези свойства PRF съдейства за по-доброто заздравяване на костните дефекти [6].

ИЗВОДИ

1. На 6-ия месец не се установяват статистически значими различия в анатомо-

пографската локализация при двата вида лечение. Установяват се известни различия по отношение на големината на костния дефект. След PRF лечение се наблюдава по-висок процент на дефекти с големина ≤ 1 мм. Мнозинството от PRF групата са в първите две категории на големина: ≤ 1 мм и > 1-3 мм. При повечето от пациентите след консервативно лечение големината е > 1-3 мм и > 3-5 мм.

2. PRF лечението показва много по-добри цялостни резултати в дългосрочен план при проследяването с компютърната томография на 6-ия месец в сравнение с медикаментозното лечение. PRF лечението се характеризира със значимо по-висок процент на дефекти със силен интензитет на сянката, докато при консервативното лечение преобладава процентът със слаб интензитет.
3. Сравнявайки двата вида лечение по отношение на хомогенността и очертанията, пациентите след PRF имат значително по-добри резултати на 6-ия месец. При PRF лечението доминират еднородност и секвестрация, докато при консервативното лечение процентът на еднородност и секвестрация е по-нисък и също се установява нееднородност. При пациентите на PRF лечение преобладават резки и непрекъснати очертания, докато при пациентите на консервативно лечение по-често се срещат нерезки и прекъснати очертания.

Библиография

1. Ченчев, Ив. Приложение на богатия на тромбоцити фибрин (PRF) в оралната кухня, Лакс бук, Пловдив, 2017.
2. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. <https://www.aaoms.org/>
3. Anitua, E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants, Int J Oral & Maxillofacial Imp, 1999;14(4), 529-535.
4. Asaka, T., N. Ohga, Y. Yamazaki et al. Platelet-rich fibrin may reduce the risk of delayed recovery in tooth-extracted patients undergoing oral bisphosphonate therapy: a trial study. Clin Oral Invest DOI 10.1007/s00784-016-2004-z.
5. Bartl R, Frisch B, von Tresckow E, Bartl C. Bisphosphonates in medical practice actions, side effects, indications, strategies. Berlin/ New York: Springer, 2007.
6. Chandran P, Sivadas A. Platelet-rich fibrin: Its role in periodontal regeneration. Saudi J Dent Res 2014;5:117-22.

7. Dohan DM et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006; 101: 45-50.
8. Dohan DM, De Peppo GM, Doglioli P, Sammartino G. Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): A gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. Growth Factors. 2009; 27:63-69.
9. Dohan DM, Del Corso M, Diss A et al. Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. J Periodontol 2010;81:546-55.
10. Kim JW, Kim SJ, Kim MR. Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a prospective feasibility study. Br J Oral Maxillofac Surg. 2014;52:854*9.
11. Lundquist R, Dziegiel MH, Agren MS. Bioactivity and stability of endogenous fibrogenic factors in platelet-rich fibrin. Wound Repair Regen 2008;16:356-63.
12. Mozzati, M., Gallasio G., Arata V et al. Platelet-rich therapies in the treatment of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a report of 32 cases, Oral Oncology, 2012;48(5) 469-474.
13. Sanchez M, Anitua E, Azofra J, Prado R, Muruzabal F, Andia I. Ligamentization of tendon grafts treated with an endogenous preparation rich in growth factors: gross morphology and histology. Arthroscopy 2010;26:470-80.
14. Sato M, Grasser W, Endo N et al. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. J Clin Invest. 1991.
15. Sunitha Raja V, Munirathnam Naidu E. Platelet-rich fibrin: Evolution of a second-generation platelet concentrate. Indian J Dent Res 2008;19:42-6.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Росен Цолов
 Клиника по Лицево-челюстна хирургия
 УМБАЛ „Св. Георги“
 бул. „Пещерско шосе“ № 66
 4002 Пловдив
 e-mail: dr.rosentsolov@gmail.com

Адрес за кореспонденция:

Rosen Tsolov, DM
 Clinic of Maxillofacial Surgery
 UHAT „Sv. Georgy“
 66. „Пещерско шосе“ Blv.
 Bg – 4002 Plovdiv
 e-mail: dr.rosentsolov@gmail.com

КЛИНИЧНА И РАЗХОДНА ЕФЕКТИВНОСТ НА КОМБИНИРАНИТЕ ТЕРАПИИ (PD-1 INH, AKI И ХИМИОТЕРАПИЯ) ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА НЕСКВАМОЗЕН, НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН РАК НА БЕЛИЯ ДРОБ – ИКОНОМИЧЕСКИ АНАЛИЗ

Н. Велева¹, Т. Веков¹, М. Драганова²

¹Фармацевтичен факултет, МУ – Плевен

²Факултет по обществено здраве, МУ – Плевен

Резюме. Целта на изследването е да се моделират локални данни за разходи и здравни ползи на алтернативните здравни технологии за лечение на несквамозен, недребноклетъчен рак на белия дроб (nsq NSCLC) в България и да се направи косвено сравнение, базирано на мрежов метаанализ. Проведеният икономически анализ установи, че вероятността комбинираните терапии с PD-1 инхибитори или ангикиназни с инхибитори да бъдат разходно ефективен подход в сравнение с химиотерапията за лечение на пациенти с несквамозен, недребноклетъчен рак на белия дроб е под 8%. Резултатите от нашата оценка на терапии за nsq NSCLC се потвърждават от оценките на същите технологии, проведени в САЩ, Австралия, Испания, Италия и Мексико.

Ключови думи: несквамозен, недребноклетъчен рак на белия дроб, терапевтични алтернативи, анализ разход/ефективност

THE CLINICAL AND COST-EFFECTIVENESS OF COMBINED THERAPIES (PD-1 INH, AKI AND CHEMOTHERAPY) FOR NON-SQUAMOUS, NON-SMALL CELL LUNG CANCER – ECONOMIC ANALYSIS

N. Veleva¹, T. Vekov¹, M. Draganova²

¹Pharmaceutical Faculty, Medical University – Pleven

²Faculty of Public Health, Medical University – Pleven

Abstract. The aim of the study is to model local data for costs and health benefits of alternative health technologies for treatment of non-squamous, non-small cell lung cancer in Bulgaria and to make an indirect comparison based on network meta-analysis. The performed economic analysis found that the probability that combined therapies, PD-1 inhibitors and angiokinase inhibitors, are a cost-effective approach compared to chemotherapy for treatment of patients with non-squamous, non-small cell lung cancer is less than 8%. The results of the present assessment of health technologies for treatment of nsq NSCLC are confirmed by the assessments of the similar technologies performed in the USA, Australia, Spain, Italy and Mexico.

Key words: non-squamous, non-small cell lung cancer, therapeutic alternatives, cost-effectiveness analysis

ВЪВЕДЕНИЕ

Недребноклетъчният рак на белия дроб (non-small-cell lung cancer, NSCLC) представлява приблизително 85% от всички видове рак на белия дроб. Трите основни подтипа NSCLC са аденокарцином, плоскоклетъчен карцином и голямоклетъчен карцином (1).

Аденокарциномът представлява 40% от случаите на рак на белия дроб, който обикновено възниква в периферната белодробна тъкан (2). Този тип NSCLC е най-често срещаният вид белодробен карцином при пациенти непушачи. Подтип бронхиолоалвеоларен аденокарцином е по-често срещан при жени непушачи, които обикновено имат по-добра дългосрочна преживяемост (3).

Плоскоклетъчният карцином причинява около 30% от рака на белия дроб. Обикновено възниква в близост до големите дихателни пътища.

Делът на голямоклетъчния карцином е около 9-10%. Туморните клетки са големи по размер и се характеризират с излишна цитоплазма. Класифицирането на хистологичния тип рак на белия дроб е важно както за лечението, така и за прогнозирането на дългосрочните здравни резултати (2).

Заболяемостта от рак на белия дроб в България през 2015 г. е 53,4/100 000 население (приблизително 3800 новодиагностицирани случая годишно). От тях 65% са III/IV стадий на заболяването. Регистрираната смъртност е 48,1/100 000 население (3475 смъртни случая годишно). Заболяемостта и смъртността сред мъжете са значително по-високи от тези при жените. Фактическата болестност е 137,5/100 000 население (9930 пациенти). Релативната петгодишна преживяемост на българските пациенти е 6,5% и е с 6,1% по-ниска от същия показател за другите европейски страни (4).

За лечение на целевата група пациенти с nsq NSCLC в България могат да бъдат използвани няколко терапевтични подхода – инхибитори на рецептора на программираната клетъчна смърт 1 (programmed cell death protein 1 inhibitors, PD-1 inh), самостоя-

телно (nivolumab, NIV; atezolizumab, ATE; pembrolizumab, PEM) или в комбинация с химиотерапия (carboplatin, CAR; cisplatin, CIS; paclitaxel, PAC; docetaxel, DOC; pemetrexed, PMT), ангикиназни инхибитори (angiokinaze inhibitors, AKI) в комбинация с химиотерапия или химиотерапия самостоятелно.

Atezolizumab (ATE) е Fc-модифицирано, хуманизирано G1 (IgG1) моноклонално анти тяло, което се свързва директно с PD-L1 и осигурява двойна блокада на рецепторите PD-1 и B7-1, като по този начин се неутрализира PD-L1/PD-1 медираното инхибиране на имунния отговор, без индуциране на анти тяло-зависима клетъчна токсичност. ATE не повлиява взаимодействието PD-L2/PD-1, което позволява запазване на медираните инхибиторни сигнали (5). ATE в комбинация с CAR и PAC със или без bevacizumab (BEV), се прилага за лечение на целевата група пациенти с nsq NSCLC.

Pembrolizumab (PEM) представлява хуманизирано моноклонално анти тяло, което се свързва към PD-1 и блокира неговото взаимодействие с PD-L1 и PD-L2. По този начин PEM потенцира Т-клетъчните отговори, включително и антитуморните (6).

Nivolumab (NIV) е имуноглобулин G4 (IgG4) човешко моноклонално анти тяло, което действа по същия механизъм, като се свързва с PD-1 и блокира PD-L1/PD-1 и PD-L2/PD-1 медираното инхибиране на имунния отговор (7).

Nintedanib (NIN) е троен ангикиназен инхибитор (angiokinaze inhibitor, AKI), блокиращ киназната активност на рецепторите на съдовия ендотелен растежен фактор (vascular endothelial growth factor receptors, VEGFR), рецепторите на тромбоцитния растежен фактор (platelet-derived growth factor receptors, PDGFR) и рецепторите за фибробластния растежен фактор (fibroblast growth factor receptors, FGFR).

NIN се свързва конкурентно към свързващия аденозин-трифосфат на тези рецептори и блокира вътреклетъчното предаване на сигнали, което е ключово за пролиферацията

на ендотелните и периваскуларните клетки. В допълнение се инхибират Fms-подобната тирозинкиназа (Flt-3), специфичната лимфоцитна тирозинкиназа (Lck) и протоонкогенната тирозинкиназа (Src) (8).

В резултат на увеличаващите се възможности за терапевтичен избор е необходимо да бъдат оценени както сравнителната терапевтична ефикасност и безопасност на приложимите терапевтични алтернативи, така и ефективността на разходите за лечение на пациенти с nsq NSCLC.

За целта е приложимо използването на икономическа оценка от типа разход/ефективност (cost-effectiveness analysis, CEA).

ЦЕЛ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Моделиране на локални данни за разходи и здравни ползи на алтернативните здравни технологии за лечение на nsq NSCLC в България и реализиране на косвено сравнение, базирано на мрежов метаанализ. Входящите данни в модела са измерените и оценени клинични крайни точки в рандомизираните многоцентрови изпитвания IM Power 150 (9), CheckMate 057 [10], Keynote189 [6], MO22097 [11], LUME-lung1 (12).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

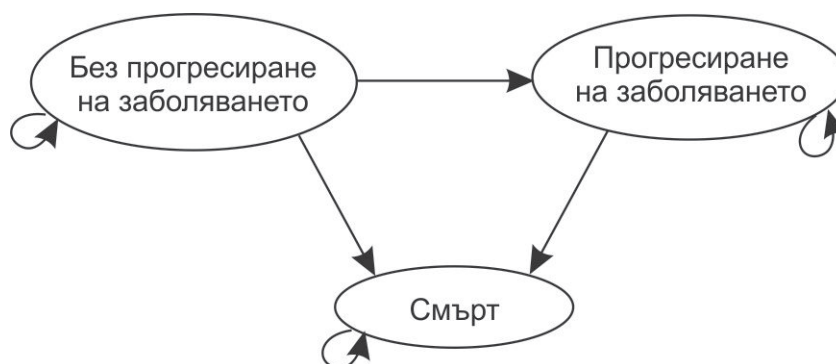
Моделирането на данните за бъдещи здравни ползи и разходи след края на клиничните изпитвания е реализирано чрез модел на

Марков с три здравни състояния, от които едно абсорбиращо състояние. Структурата на модела е представена на фиг. 1.

В модела са включени всички възможни здравни състояния, отразяващи хода на заболяването, и са представени всички вероятности за преход от едно здравно състояние в друго. Входящите данни в модела са първичните и вторичните крайни точки в рандомизираните клинични изпитвания, идентифицирани и измерени като обща преживяемост (overall survival, OS), преживяемост без прогресиране на заболяването (progression free survival, PFS), общ терапевтичен отговор (overall response rate, ORR), продължителност на отговора (duration of response, DOR) и нежелани събития (adverse event, AE).

Времевият хоризонт на модела е до живот. Разходите и ползите са дисконтирани с 5% годишно. Избраната перспектива е гледната точка на третата страна платец. Основните елементи на модела са представени в табл. 1. Моделирането е извършено с помощта на софтуерен продукт Tree Age Pro Healthcare Software.

Проведен е анализ разход/ефективност и е изчислено инкременталното съотношение на допълнителни разходи и допълнителни здравни ползи (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) на алтернативните здравни технологии за лечение на nsq NSCLC.



Фиг. 1. Структура на модела

Таблица 1. Елементи на анализа

Елементи на анализа	Параметри
Сравнителни алтернативи	ATE, PEM, NIV, BEV, NIN
Анализ на перспективата	Перспектива на платеца
Времеви хоризонт	До живот
Метод на анализа	CEA
Ползи за здравето	QALY
Метод за личностна оценка на ползите за здравето	QLQ-LC13
Включване на производствени въздействия	Не са приложими с избраната перспектива
Дисконтиране	5% годишно за ползите и разходите
Анализ на чувствителността	PSA

Използвани съкращения: ATE – atezolizumab, PEM – pembrolizumab, NIV – nivolumab, BEV – bevacizumab, NIN – nintedanib, CEA – cost-effectiveness analysis, QALY – quality-adjusted life years, PSA – probabilistic sensitivity analysis, QLQ-LC13 – quality of life questionnaire – lung cancer module 13

РЕЗУЛТАТИ

В анализа са включени възрастни пациенти с несквамозен недребноклетъчен рак на белия дроб. Структурата на анализа включва моделиране на здравните ползи и разходи на ATE/CAR/PAC/BEV в сравнение с CAR/PAC/BEV, на NIV в сравнение с DOC, на NIN/DOC в сравнение с DOC и на PEM/CAR/PMT в сравнение с CAR/PMT и BEV/CAR/PAC в сравнение с CAR/PAC при целевата група пациенти. Сравнителният анализ на данните за терапевтична ефикас-

ност и безопасност, измерени като първични и вторични крайни точки в рандомизираните клинични изпитвания, е представен в табл. 2. Структурата и дизайнът на изпитванията са представени в табл. 3.

Поради аналогичен дизайн, целеви пациенти, терапевтични алтернативи и крайни точки в рандомизираните клинични изпитвания е възможно косвено сравнение на моделираните здравни ползи на алтернативните здравни технологии за лечение на nsq NSCLC. Моде-

Таблица 2. Сравнителен анализ на резултатите от клиничните изпитвания

Клинични крайни точки	IM power 150		CheckMate 057		Keynote 189		MO 22097		LUME-lung1	
Терапия	ATE/CAR/PAC/BEV	CAR/PAC/BEV	NIV	DOC	PEM/CAR/PMT	CAR/PMT	BEV/CAR/PAC	CAR/PAC	NIN/DOC	DOC
Пациенти, бр.	356	336	292	290	412	204	485	293	655	659
PFS, мес.	8,3	6,8	2,3	4,2	8,8	4,9	5,5	4,0	3,4	2,7
HR	0,62		0,48		0,52		0,83		0,79	
95% CI	0,52-0,74		0,39-0,57		0,43-0,64		0,70-0,98		0,68-0,92	
OS, мес.	19,2	14,7	12,2	9,4	18,2	7,5	11,9	10,2	11,3	8,2
HR	0,78		0,73		0,49		0,84		0,75	
95% CI	0,64-0,96		0,59-0,89		0,38-0,64		0,71-1,00		0,55-0,98	
AE, %	–	–	10	54	67,2	65,8	76,5	60,3	17,8	4,0

Използвани съкращения: HR – hazard ratio, OS – overall survival, PFS – progression free survival, AE – adverse event

лираните здравни ползи в приложения модел на Марков са измерени като спечелени години живот с добро качество (quality-adjusted life years, QALY) и са включени в косвено сравне-

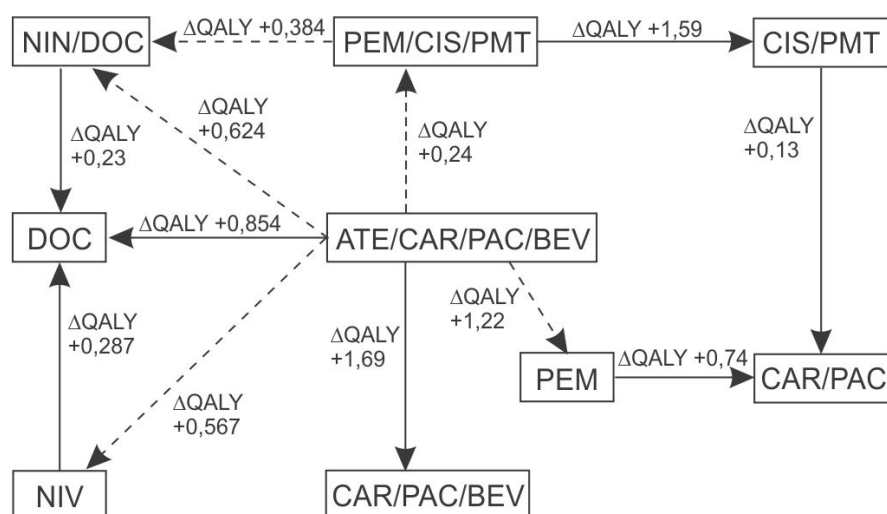
ние чрез мрежов метаанализ. Структурата му е представена на фиг. 2.

В модела са включени разходите за алтернативните здравни технологии. Други болнич-

Таблица 3. Сравнителен анализ на структурата и дизайна на клиничните изпитвания

Параметър	IM power 150	CheckMate 057	Keynote 189	MO 22097	LUME-lung1
Цел на изпитването	Оценяване на ефикасност и безопасност на ATE в комбинация с химиотерапия за лечение на пациенти с nsq NSCLC	Оценяване на ефикасност и безопасност на NIV в сравнение с DOC за лечение на пациенти с nsq NSCLC	Оценяване на ефикасност и безопасност на PEM в комбинация с химиотерапия за лечение на nsq NSCLC	Оценяване на ефикасност и безопасност на BEV в комбинация с химиотерапия за лечение на nsq NSCLC	Оценяване на ефикасност и безопасност на NIN в комбинация с химиотерапия за лечение на nsq NSCLC
Фаза	III	III	III	III	III
Дизайн	Рандомизирано, открито, активно контролирано, паралелно, мултицентрово клинично изпитване	Рандомизирано, открито, активно контролирано, паралелно, мултицентрово клинично изпитване	Рандомизирано, заслепено, активно контролирано, паралелно, мултицентрово клинично изпитване	Рандомизирано, открито, активно контролирано, паралелно, мултицентрово клинично изпитване	Рандомизирано, заслепено, активно контролирано, паралелно, мултицентрово клинично изпитване
Целеви пациенти	nsq NSCLC	nsq NSCLC	nsq NSCLC	nsq NSCLC	nsq NSCLC
Брой пациенти	1202	792	616	485	1314
Терапия	I гр.: ATE/PAC/CAR II гр.: ATE/BEV/PAC/CAR III гр.: BEV/PAC/CAR	I гр.: NIV II гр.: DOC	I гр.: PEM/PMT/CIS II гр.: PMT/CIS	I гр.: BEV + CHT II гр.: CHT	I гр.: NIN + DOC II гр.: DOC
Първични крайни точки	OS, PFS	OS, PFS	OS, PFS	OS	PFS
Вторични крайни точки	QLQ-LC13	ORR, DOR, TTR	ORR, DOR, AE	PFS, ORR, DOR	OS, ORR, DOR

Използвани съкращения: QLQ-LC13 – quality of life questionnaire – core lung cancer module 13, TTR – time to response, CHT – chemotherapy



Използвани съкращения: CAR – carboplatin, PAC – paclitaxel, PMT – pemetrexed, DOC – docetaxel, QALY – quality-adjusted life years, CIS – cisplatin

Фиг. 2. Структура на мрежовия метаанализ

ни или извънболнични здравни разходи не са включвани, защото те са идентични за сравняваните терапии, поради което са пренебрегнати за нуждите на настоящия икономически анализ. Използваният цикъл в модела е тримесечен, съобразен е с времето за терапевтичен отговор и наличните данни от рандомизирани клинични изпитвания. Разходите за сравняваните алтернативни терапии са изчислени на база регистрирани дозови режими и цени към март 2019 г. Данните за разходите за едногодишен терапевтичен курс са представени в табл. 4.

Пълният икономически анализ от типа разход/ефективност изисква сравнителен анализ както на разходите, така и на терапевтичните ползи за пациентите, изразени в QALY. Следователно общоприетият методологичен подход е резултатите от икономическия анализ да бъдат представени като инкрементално съотношение (ICER) на допълнителни разходи (Δ costs) и допълнителни здравни ползи (Δ QALY) на алтернативните здравни технологии PD-1 inh/AKI $\pm$ CHT за лечение на пациенти с nsq NSCLC. Данните са представени в табл. 5.

Таблица 4. Разходи за лечение на пациенти с nsq NSCLC с PD-1 inh/AKI $\pm$ CHT

Лекарствена терапия	Дозировка и начин на приложение	Количество лекарствен продукт за годишна терапия, mg	Референтна цена, лв./mg	Стойност на разхода за годишна терапия, лв.
ATE/CAR/PAC/BEV	ATE: 1200 mg на 21-дневен цикъл BEV: 7,5 mg/kg на 21-дневен цикъл CAR: 400 mg/m ² на 21-дневен цикъл, 4 цикъла PAC: 175 mg/m ² на 21-дневен цикъл, 4 цикъла	ATE: 20 400 BEV: 10 200 CAR: 3008 PAC: 1316	ATE: 7,40554 BEV: 5,12335 CAR: 0,14927 PAC: 0,22017	204 069,94
PEM	2 mg/kg на 21-дневен цикъл	2720	61,7141	167 862,35
PEM/CIS/PMT	PEM: 2 mg/kg на 21-дневен цикъл PMT: 500 mg/m ² на 21-дневен цикъл CIS: 75 mg/m ² на 21-дневен цикъл, 4 цикъла	PEM: 2720 PMT: 15 980 CIS: 564	PEM: 61,7141 PMT: 2,12606 CIS: 0,2144	201 957,74
CAR/PAC/BEV	BEV: 7,5 mg/kg на 21-дневен цикъл CAR: 400 mg/m ² на 21-дневен цикъл, 4 цикъла PAC: 175 mg/m ² на 21-дневен цикъл, 4 цикъла	BEV: 10 200 CAR: 3008 PAC: 1316	BEV: 5,12335 CAR: 0,14927 PAC: 0,22017	52 996,92
NIV	3 mg/kg на 14-дневен цикъл	6240	24,4325	152 458,80
NIN/DOC	DOC: 75 mg/m ² на 21-дневен цикъл NIN: 2 x 200 mg на 2-21 от всеки 21-дневен цикъл	DOC: 2397 NIN: 139 200	DOC: 0,41544 NIN: 0,39776	56 364,00

Таблица 5. Δ QALY, Δ costs, ICER на алтернативните терапии за лечение на nsq NSCLC

Терапевтични алтернативи	Δ QALY	Δ costs, лв.	ICER, лв./QALY
PEM/CIS/PMT vs. NIV	+0,327	+49 498,94	151 300 лв./QALY
ATE/CAR/PAC/BEV vs. PEM	+1,22	+36 207,59	29 600 лв./QALY
ATE/CAR/PAC/BEV vs. NIV	+0,567	+51 611,14	91 000 лв./QALY
PEM/CIS/PMT vs. CIS/PMT	+1,59	+167 862,35	105 500 лв./QALY
ATE/CAR/PAC/BEV vs. CAR/PAC/BEV	+1,69	+151 073,02	89 300 лв./QALY
PEM/CIS/PMT vs. NIN/DOC	+0,384	+145 593,18	379 000 лв./QALY
ATE/CAR/PAC/BEV vs. NIN/DOC	+0,624	+147 705,94	236 700 лв./QALY
ATE/CAR/PAC/BEV vs. PEM/CIS/PMT	+0,24	+2112,23	8800 лв./QALY
PEM vs. CAR/PAC	+0,74	+167 123,61	225 800 лв./QALY
NIV vs. DOC	+0,287	+151 462,90	527 700 лв./QALY
NIN/DOC vs. DOC	+0,23	+55 368,19	240 700 лв./QALY

ОБСЪЖДАНЕ

Самостоятелното приложение на PD-1 inh (PEM, NIV) в сравнение с химиотерапията (DOC, CAR/PAC) за лечение на целевата група пациенти с nsq NSCLC е разходно неефективен подход – стойността на ICER варира в интервал 225 800 лв./QALY – 527 700 лв./QALY, и значително надвишава прага на разходна ефективност от трикратно увеличаване брутен вътрешен продукт на човек от населението за 2018 г. (ICER $\leq$ 43 500 лв.).

Приложението на комбинирани терапии PD-1/AKI $\pm$ CHT (PEM/CIS/PMT, ATE/CAR/PAC/BEV, NIN/DOC) в сравнение с химиотерапия също е разходно неефективен подход – стойността на ICER варира в интервал 89 300 лв./QALY – 240 700 лв./QALY. При сравнението на комбинираните терапии една спрямо друга се установява, че PD-1 inh/CHT е разходно неефективна терапия спрямо AKI/CHT (NIN/DOC), но в групата на PD-1 inh/CHT ATE/CAR/PAC/BEV е разходно ефективна терапия в сравнение с PEM/CIS/PMT за лечение на целевата група пациенти с nsq NSCLC (ICER 8800 лв./QALY). Проведеният вероятностен анализ на чувствителността установи, че вероятността комбинираната терапия PD-1/AKI $\pm$ CHT да бъде разходно ефективен подход в сравнение с

химиотерапията (CHT) за лечение на пациенти с nsq NSCLC е под 8%.

Силните страни на използвания модел са, че входните данни са резултат от проведени многоцентрови рандомизирани клинични изпитвания. Допълнителни силни страни на анализа са използването на косвено сравнение чрез мрежов метаанализ на алтернативните здравни технологии за лечение на пациенти с nsq NSCLC, което повишава външната валидност на получените резултати.

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

Резултатите от настоящата оценка на здравните технологии за лечение на nsq NSCLC се потвърждават от оценките на същите технологии, проведени в САЩ (13), Австралия (14), Испания (15), Италия (16) и Мексико (17).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приложението на комбинирани терапии PD-1 инхибитори или ангиокиназни инхибитори с химиотерапия в сравнение с химиотерапия е разходно неефективен подход.

Стойността на инкременталното съотношение на допълнителни разходи и допълнителни здравни ползи значително надвишава прага на допустимата разходна ефективност, представляващ трикратно увеличаване брутен вътрешен продукт на човек от населението в България през 2018 г. (ICER ≤ 43 500 лв.).

Проведеният вероятностен анализ на чувствителността установи, че вероятността комбиниранияте терапии с PD-1 инхибитори или ангикиназни инхибитори да бъдат разходно ефективни подход в сравнение с химиотерапията за лечение на пациенти с несквамозен недребноклетъчен рак на белия дроб е под 8%.

Библиография

1. Horn L, Lovly C. Chapter 74: Neoplasms of the lung. In Jameson J, Fauci A, Kasper D et al. Harrison's Principles of Internal Medicine (20th ed.). Mc.Graw-Hill, 2018.
2. Lu C, Onn A, Vaporciyan A, et al. Chapter 78: Cancer of the Lung. In Holland-Frei Cancer Medicine (8th ed.). People's Medical Publishing House, 2010.
3. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. J Clin Oncol, 2007;25(5):561-570.
4. Български национален раков регистър. Заболяемост от рак в България, 2014 и 2015, том 25, 2017.
5. Syn N, Teng M, Mok T et al. De-novo and acquired resistance to immune checkpoint targeting. Lancet Oncol. 2017;18(12):731-741.
6. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med, 2018;378:2078-2092.
7. Pardoll M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer, 2012;12(4):252-264.
8. Bronte G, Passiglia F, Galvano A et al. Nintedanib in NSCLC: evidence to date and place in therapy. Ther Adv Med Oncol, 2016;8(3):188-97.
9. Socinski M, Jotte R, Cappuzzo F et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. N Engl J Med, 2018;378(24):2288-2301.
10. Vokes E, Ready N, Felip E et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases. Ann Oncol, 2018;29(4):959-965.
11. Gridelli C, Carpeno J, Dingemans A et al. Safety and efficacy of bevacizumab plus standard-of-care treatment beyond disease progression in patients with advanced non-small cell lung cancer: The AvaALL randomized clinical trial. JAMA Oncol, 2018;4(12):e183486.
12. Gottfried M, Bannoun J, Bondarenko I et al. Efficacy and safety of nintedanib plus docetaxel in patients with advanced lung adenocarcinoma: complementary and exploratory analyses of the phase III LUME-Lung 1 study. Target Oncol, 2017;12(4):475-485.
13. Aguiar P, Perry L, Penny-Dimri J et al. The effect of PD-L1 testing on the cost-effectiveness and economic impact of immune checkpoint inhibitors for the second-line treatment of NSCLC. Ann Oncol, 2017;28(9):2256-2263.
14. Donnovan L, Kim H. Cost effectiveness analysis (CEA) of nivolumab in 2nd line non-small cell lung cancer (NSCLC) with non-squamous histology (NSQ) using a mixed comparator of docetaxel and pemetrexed in an Australian setting. Value Health, 2017;20(9):A434.
15. González P, Ortega-Joaquín N, Provencio Pulla M et al. Efficiency of nivolumab in the treatment of second-line advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) in Spain. Ann Oncol, 2017;28(5):460-496.
16. Giuliani G, Grossi F, de Marinis F et al. Cost-effectiveness analysis of bevacizumab versus pemetrexed for advanced non-squamous NSCLC in Italy. Lung Cancer, 2010;69(1):11-17.
17. Diaz Martínez J, Soto H, Baez-Revueltas F et al. Complete economic evaluation of nintedanib (Vargatef) plus docetaxel as a second-line treatment in patients with non-small cell lung cancer in Mexico. Value Health, 2016;19(3):A150.

Адрес за кореспонденция:

Проф. Тони Веков, дмн

e-mail: t.vekov.mu.pleven@abv.bg

Address for correspondence:

Prof. Toni Vekov, PhD, DSc

e-mail: t.vekov.mu.pleven@abv.bg

ХИПЕРЛИПИДЕМИЯ И РИСК ОТ РАЗВИТИЕ НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВО ЗАБОЛЯВАНЕ

Св. Ценов¹, Б. Богов²

¹Национален център по общественото здраве и анализи – София

²Клиника по нефрология, УМБАЛ „Александровска“ – София

Резюме. В Европейския съюз (ЕС) ИБС е най-честата причина за смърт, причинявайки приблизително 1,8 млн. смъртни случаи (20% от всички смъртни случаи) годишно в Европа. Като цяло се наблюдава устойчива тенденция за намаляване на смъртността от сърдечно-съдови заболявания през последните години. В България, независимо от намалението на смъртността от сърдечно-съдови заболявания през последните 15 години, процентно то е по-ниско от останалите сравнявани държави, но остава едно от най-високите в Европейския съюз. Динамиката е сходна и при двата пола. Общият СС риск представлява съчетание от рискови фактори с различно прогностично значение, като повишени нива на LDL-C, генетично предразположение към хиперхолестеролемия (т.е. FH), съществуваща ИБС; захарен диабет; напреднала възраст; мъжки пол; тютюнопушене и хронично бъбречно заболяване (ХБЗ). Намаляването на нивата на LDL-C е основен терапевтичен подход за ограничаването на СС риск при лица с висок риск, особено ако са налице допълнителни рискови фактори. Интензивността на превантивните действия трябва да е адаптирана към общия СС риск на пациента.

Ключови думи: сърдечно-съдов риск, фамилна хиперхолестеролемия, LDL-C, статини, оценка на риска – SCORE

HYPERLIPIDEMIA AND THE RISK OF DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE

S. Tzenov¹, B. Bogov²

¹National Center of Public Health and Analyses – Sofia

²Clinic of Nephrology, UMHAТ Alexandrovskа – Sofia

Abstract. In the European Union (EU), CVD is the most common cause of death, causing approximately 1.8 million deaths (20% of all deaths) per year in Europe. Overall, there has been a steady decline in mortality from cardiovascular disease in recent years. In Bulgaria, despite the decrease in cardiovascular mortality in the past 15 years, it is lower than the other countries and remains one of the highest in the European Union. The dynamics is similar in both sexes. The common CV risk is a combination of risk factors of different prognostic significance, such as elevated LDL-C levels, genetic predisposition to hypercholesterolemia (FH), existing CVD, diabetes, old age, male gender, smoking and chronic kidney disease (CKD). Reducing LDL-C levels is a major therapeutic approach to lowering CV risk in high-risk individuals, especially if there are additional risk factors. The intensity of preventive action should be adapted to the patient's overall CV risk

Key words: cardiovascular risk, familial hypercholesterolemia, LDL-C, statins, risk assessment – SCORE

В страните от Европейския съюз (ЕС) ИБС (вид ССЗ в резултат от атеросклероза) остава сама по себе си най-честата причина за смърт (1, 2), причинявайки приблизително 1,8 милиона смъртни случая (20% от всички смъртни случаи) годишно в Европа (3).

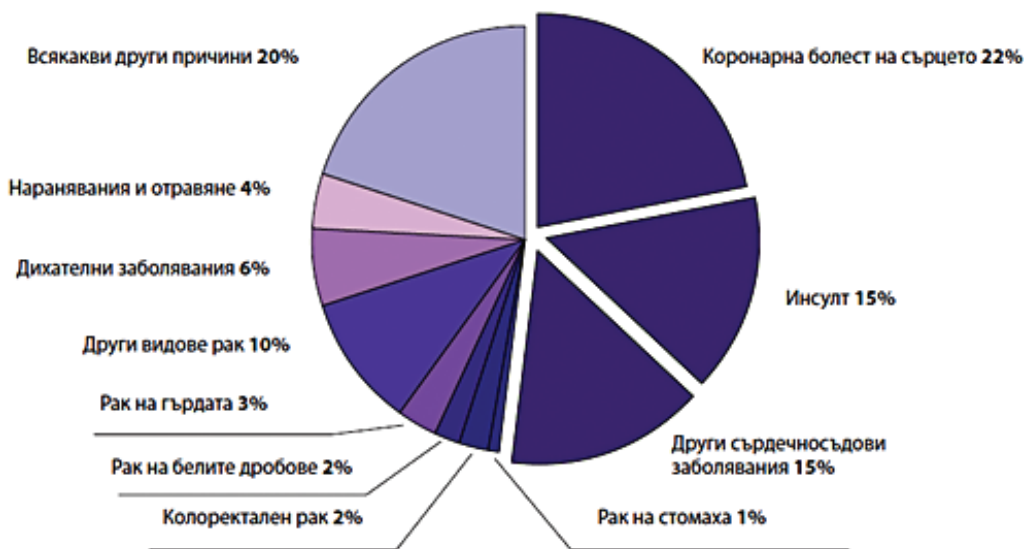
При мъжете сърдечно-съдовите заболявания са отговорни за 42% от всички смъртни слу-

чаи. Коронарната болест на сърцето е причина за половината от сърдечно-съдовата смъртност.

При жените делът на сърдечно-съдовите заболявания в общата смъртност е по-висок, отколкото при мъжете – в 52% от случаите, като коронарната болест на сърцето предизвиква 22% от случаите на смърт.



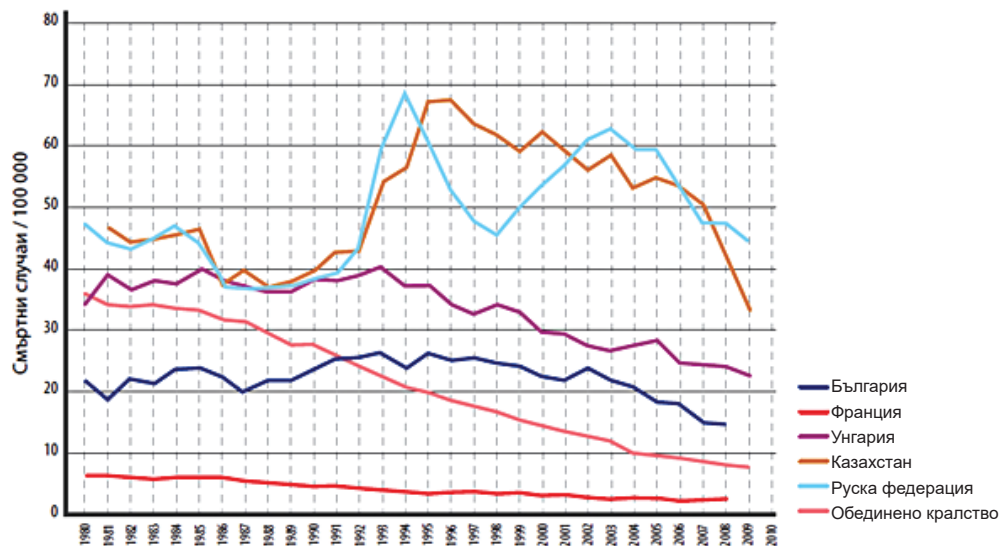
Фиг. 1. Причини за смъртност в Европа, мъже; Адаптирано от *European cardiovascular disease statistics, 2012*



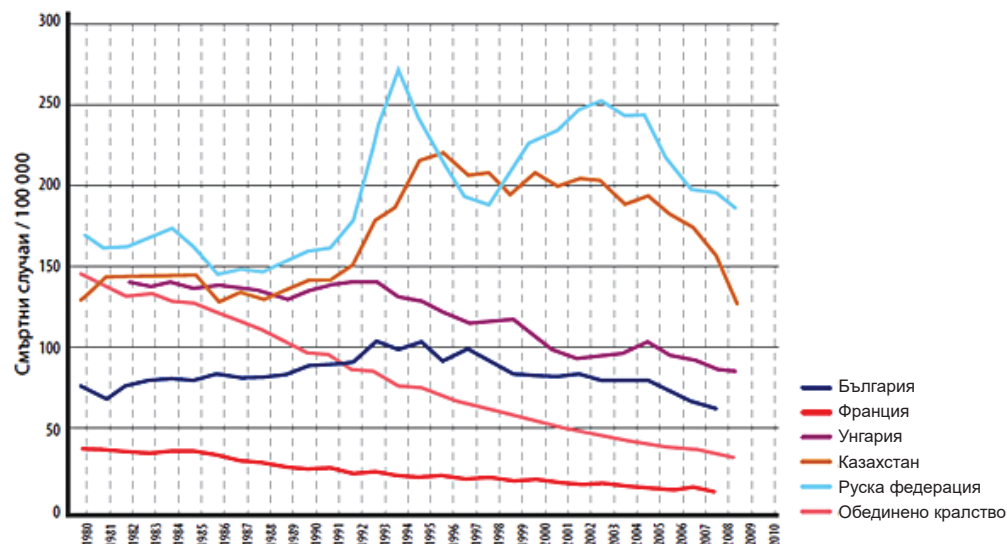
Фиг. 2. Причини за смъртност в Европа, жени; Адаптирано от: *European cardiovascular disease statistics, 2012*

Като цяло през последните години се наблюдава устойчива тенденция за намаляване на смъртността от сърдечно-съдови заболявания. Намалението е по-силно изразено в държави с по-висок брутен вътрешен продукт и съответно по-висок публичен разход за здравеопазване на глава от населението. Типичен пример в това отношение са Франция и Великобритания. Логично обяснение на тенденци-

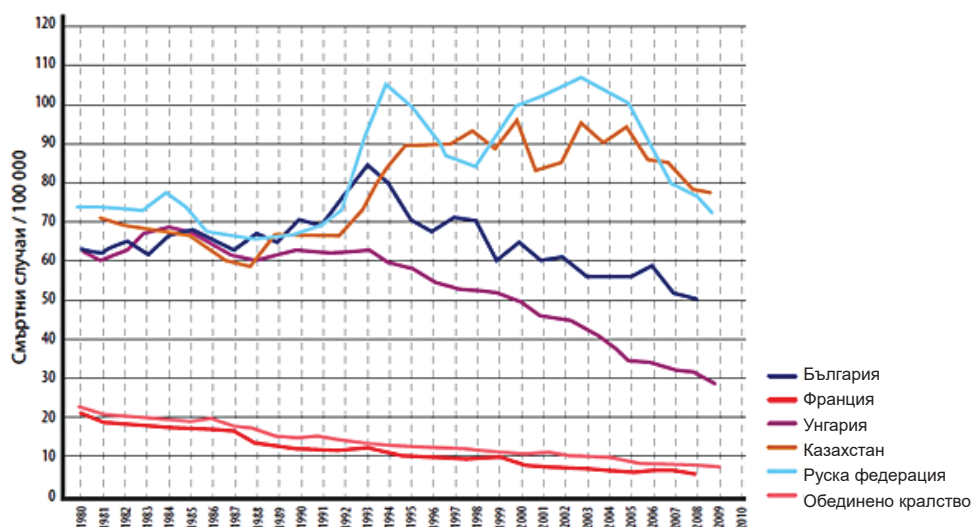
ята е инвестирането в профилактика и превенция на сърдечно-съдовите заболявания. В България, независимо от намалението на смъртността от сърдечно-съдови заболявания през последните 15 години, процентно то е по-ниско от останалите сравнявани държави, но остава едно от най-високите в Европейския съюз. Динамиката е сходна и при двата пола.



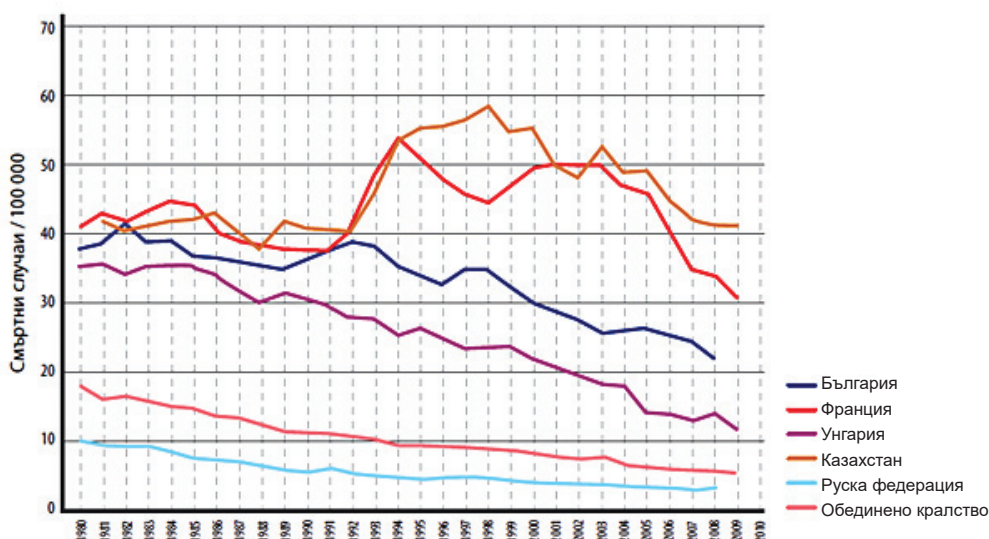
Фиг. 3. Смъртни случаи вследствие на КБС, мъже под 65 г., от 1980 до 2010 г.



Фиг. 4. Смъртни случаи вследствие на КБС, жени под 65 г., от 1980 до 2010 г.



Фиг. 5. Смъртни случаи вследствие на КБС, жени под 65 г., от 1980 до 2010 г.



Фиг. 6. Смъртни случаи вследствие на КБС, мъже под 65 г., от 1980 до 2010 г.

В България сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) също са сериозен здравен проблем, причинявайки повече от 71 000 смъртни случая годишно (4). През 2014 г. ССЗ са били причина за 197 смъртни случая на ден. При напречносрезово обсервационно проучване са оценени 3810 лица от България с анамнеза за ССЗ. Авторите на проучването са използвали метода за Систематична оценка на коронарния риск (SCORE) и Европейска-

та диаграма за висок риск, за да изчислят общия 10-годишен риск от фатално сърдечно-съдово (СС) събитие. Резултатите показват, че приблизително 11% от пациентите са в прекомерен риск, а повече от 13% са в много висок риск (прекомерният риск се определя като SCORE $\geq 15\%$; много високият риск се определя като SCORE от 10% до 14%) (5). Сериозно увеличение на смъртността от исхемична болест на сърцето при жени се

наблюдава след 65-годишна възраст, докато при мъже това се случва около 10 години по-рано, като разликата е свързана с протективната роля на естрогените при жените. Независимо от това, честотата на смъртността се изравнява след 75-годишна възраст.

Разликата в сърдечно-съдовата смъртност при двата пола на годишна база е показана на таблица 1. По-ранното начало на проява на исхемична болест на сърцето при мъжете обяснява и по-големия брой смъртни случаи на годишна база – 6944 спрямо 5734 при жените. Анализът е направен за 2013 г.

Пациенти с най-висок риск за сериозно сърдечно-съдово събитие

Общият СС риск представлява съчетание от рискови фактори с различно прогностично значение. В допълнение към повишените нива на LDL-C са известни и други рискови фактори за СС събития, които включват, но не се ограничават само до генетично предразположение към хиперхолестеролемия (т.е. FH); съществуваща ИБС; захарен диабет; напреднала възраст; мъжки пол; тютюнопушене и хронично бъбречно заболяване (ХБЗ). Пациентите с най-висок риск за сериозно сърдечно-съдово събитие, особено когато нивата на LDL-C остават хронично повишени, включват:

- 1) лица с FH (HeFH и HoFH)
- 2) пациенти с вторична профилактика (т.е. установено ССЗ) и
- 3) лица със заболявания, предразполагащи към ССЗ (напр. диабет).

Консенсусното становище на Европейското дружество по атеросклероза (EAS), публикувано от консенсусния панел на EAS, понастоящем стратифицира пациентите с

вторична профилактика и лицата с предразполагащи заболявания като такива с много висок риск. Консенсусният панел на EAS отчита също, че нелекуваните пациенти с FH на възраст над 40 години трябва да се считат като такива с много висок риск поради продължителната експозиция на повишени нива на LDL-C от раждането (6).

Намаляването на нивата на LDL-C е основен терапевтичен подход за ограничаване на СС риск при лица с висок риск, особено ако са налице допълнителни рискови фактори. От групите с висок риск от особено значение са тези с непоносимост към или противопоказание за употреба на статини (настоящото стандартно лечение за хиперхолестеролемия).

Сърдечно-съдовият риск означава вероятността от развитие на атеросклеротичен сърдечно-съдов инцидент по време на дефиниран период от време.

Всички съвременни указания върху превенцията на ССЗ в клиничната практика препоръчват оценка на общия риск от коронарно артериално или сърдечно-съдово заболяване, тъй като при мнозинството индивиди атеросклеротичното ССЗ е резултат от въздействието на голям брой рискови фактори. Налице са многобройни и детайлно преразгледани системи за оценка на риска, в това число тази на Framingham, систематичната оценка на коронарния риск (Systemic Coronary Risk Estimation, SCORE), модела за оценка на сърдечно-съдовия риск на Scottish Intercollegiate Guidelines Network (CC risk estimation model from the Scottish Intercollegiate Guidelines Network, ASSIGN), Q-Risk, PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study) и C3O (World Health Organization, WHO). Повечето указания използват системи за оценка на рис-

Таблица 1. Сърдечно-съдова смъртност при мъже и жени в България, 2013 г.

Възрастови групи	Всичко	Мъже	Жени	Всичко	Мъже	Жени
	Брой			На 100 000 население		
Общо	12 678	6944	5734	174,5	196,5	153,7

ка, основани на проектите Framingham или SCORE.

В практиката повечето системи за оценка на риска се представят по доста сходен начин, когато се прилагат към популации, разпознаваемо подобни на тази, въз основа на данните от която е получена системата за оценка на риска и могат да бъдат повторно калибрирани за прилагане при различни популации. Настоящите указания на Обединените европейски общества за предотвратяване на ССЗ в клиничната практика препоръчват прилагане на системата SCORE, тъй като тя се основава на набори от данни за големи, представителни за Европа групи хора.

Диаграмите за риска, като SCORE, са предназначени да улеснят оценяването на риска при привидно здрави лица без белези на клинично или предклинично заболяване. Пациентите, които са преживели клиничен инцидент, като остър коронарен синдром (acute coronary syndrome, ACS) или инсулт, са с повишен риск от бъдещо събитие и автоматично се квалифицират за интензивна оценка на рисковите фактори и овладяването им. Така могат да се дефинират следните много опростени принципи за оценка на риска.

Индивидите със:

- установено сърдечно-съдово заболяване
- диабет тип 2 или диабет тип 1 с микроалбуминурия
- много високи нива на индивидуалните рискови фактори
- хронично бъбречно заболяване (ХБЗ)

са автоматично с *много висок* или с *висок общ сърдечно-съдов риск* и се нуждаят от активно овладяване на всички рискови фактори.

За всички останали индивиди се препоръчва прилагане на система за оценка на риска, като SCORE, за оценяване на общия сърдечно-съдов риск, тъй като много хора имат редица рискови фактори, които в комбинация могат да доведат до неочаквано високи нива на общия сърдечно-съдов риск.

Системата SCORE се различава от по-раншните системи за оценка на риска по редица важни показатели и е модифицирана до из-

вестна степен за целите на настоящите указания.

Системата SCORE оценява 10-годишния риск от първи фатален атеросклеротичен инцидент, независимо дали е миокарден инфаркт, мозъчен инсулт или друго оклузивно артериално заболяване, включително внезапна сърдечна смърт. Приблизителните оценки на риска са разработени като диаграми за високо- и нискорисковите региони в Европа. Всички кодове на Международната класификация на болестите (International Classification of Diseases, ICD), за които с основание се приема, че са атеросклеротични, са включени. Повечето други системи оценяват единствено риска от коронарна артериална болест (КАБ).

При тези индивиди трябва да се направи всичко, което действително може да се направи, за да се:

- предотврати допълнително увеличение на общия СС риск,
- увеличи осъзнаването на опасността от СС риск,
- подобри комуникацията относно риска (35),
- насърчат усилията по първична профилактика.

На пациентите с нисък риск трябва да се дадат напътствия как да поддържат статуса си на нисък риск. Следователно интензивността на превантивните действия трябва да е адаптирана към общия СС риск на пациента. Рискът от ССЗ се задейства в най-голяма степен от възрастта, която може да се разглежда като "време на експозиция" към факторите на риска. Това повдига следния въпрос: би могло да се предположи, че повечето по-възрастни мъже пушачи във високорисковите държави биха били кандидати за лекарствено лечение, дори и да имат удовлетворителни стойности на кръвното налягане и липидите. Досега това не е подкрепено с доказателства от изпитванията, поради което е строго препоръчително клиницистът да прилага клиничната си преценка при вземане на терапевтични решения при по-възрастните

хора, придържайки се неотклонно към мерките относно начина на живот, на първо място, прекратяване на тютюнопушенето.

Пациенти с фамилна хиперхолестеролемия

FH е наследствено заболяване, причинено от различни генетични мутации, водещи до значително повишени нива на LDL-C, в резултат на което е налице 20 пъти по-висок доживотен риск за преждевременно ССЗ (7, 8). Пациентите с FH може да имат няколко симптома и рискови фактори, включително фамилна анамнеза за преждевременно ИБС, наличие на ранна ИБС като отделен случай; повишени нива на LDL-C; ксантоми на сухожилията (богати на холестерол отлагания в сухожилията на ръцете, краката и петите); и корнеален аркус (липидни отлагания по роговицата) (8).

Съществуват 2 генетични варианта на FH:

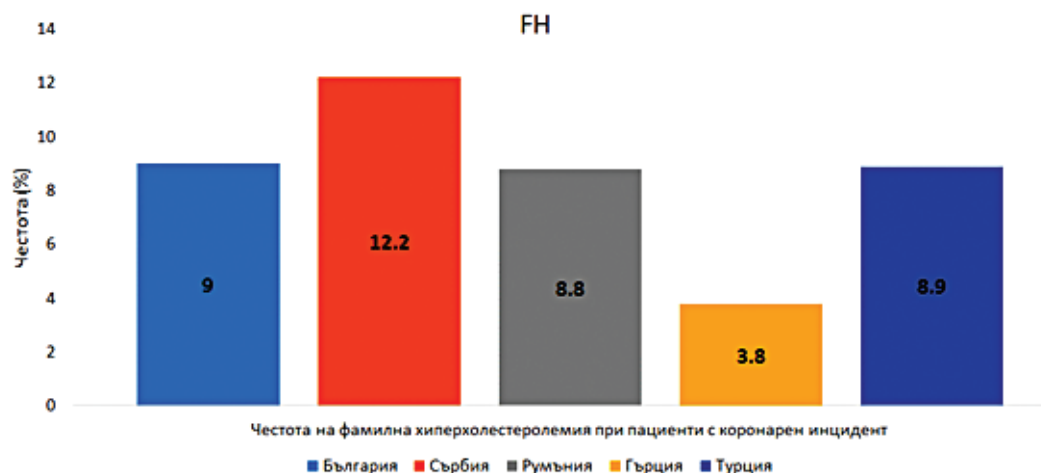
- единият е причинен от унаследяване на гена за FH от единия родител (HeFH);
- другият е причинен от унаследяване на гена от двамата родители (HoFH).

HoFH засяга приблизително 1 на един милион души в целия свят и поради това се счита за изключително рядка болест (orphan disease) (6, 7, 8).

Изчислената честота на HeFH е 1 на 500 души в световен мащаб (6-10). Проучването EUROASPIRE IV (Обзор Дейности в Евро-

па, насочени към вторична превенция чрез интервенция за намаляване на инциденти) е проведено с цел да се оцени честотата на разпространение на HeFH в голяма група пациенти с ИБС от 24 страни (N = 7044). Проучването включва кохорта с пациенти от България, които са преживели хоспитализация по повод коронарен инцидент между 6 месеца и 3 години преди първоначалното интервю за проучването. Въз основа на данните, събрани от 112 пациенти в един център, изчислената стандартизирана за възраст честота на потенциална FH сред българските пациенти с анамнеза за СС събитие е 9,0% (95% CI, 3,7% до 14,2%). Стойностите на стандартизираната за възраст честота на потенциална FH при подобни пациенти от съседни на България страни са следните: Сърбия 12,2% (95% CI, 8,9% до 15,5%); Гърция 3,8% (95% CI, 0,0% до 9,5%); Румъния 8,8% (95% CI, 6,2% до 11,3%); и Турция 8,9% (95% CI, 5,0% до 12,7%) (11).

Диагнозата FH се основава на клинични и лабораторни оценки, включително, но не само на нива на липидите, възраст на пациента, както и фамилна анамнеза (напр. диагностични критерии за липидите на холандската клинична мрежа – Dutch Lipid Clinical Network Criteria (12). Като се има предвид, че повишеното ниво на LDL-C през целия живот е основният нерешен проблем за пациентите с



Фиг. 7. Честота на FH

FH, ранната диагностика и лечение могат да подобрят продължителността на живота (13). Въпреки това около 80-90% от популацията с FH в световен мащаб остават недиагностицирани (6, 8, 14). Много пациенти с FH се диагностицират и впоследствие се лекуват само след като са получили първото си събитие, свързано с ИБС.

При FH повишените нива на LDL-C водят до образуване на атеросклеротични плаки в коронарните артерии и проксималната аорта в най-ранна възраст и с течение на времето тази продължителна експозиция на повишени LDL-C нива прави засегнатите лица изключително уязвими към последиците от тежката атеросклероза, като МИ и инсулт (15-18). Нивата на LDL-C при пациенти с HeFH са обикновено от 2 до 3 пъти по-високи от нормалното (приблизително от 5 до 10 mmol/l) (14, 19). Изчислено е, че 1 на всеки 3-ма пациенти с FH има ИБС (20, 21). При пациенти с HoFH нивата на LDL-C са от 6 до 10 пъти по-високи от нормалното, обикновено в диапазона от 16,8 до 25,9 mmol/l, а честотата на ранна поява на ССЗ и преждевременни събития, свързани с ИБС е, изключително висока – до 20 пъти (7). Повечето лица с HoFH получават тежка ИБС до средата на 20-те си години, а честотата на смърт или коронарна байпас хирургия до навършване на юношеска възраст е висока (18).

Пациенти с вторична превенция

Пациентите с анамнеза за ССЗ са втората важна високорискова група. Данните от многонационалния регистър за Намаляване на атеротромбозата за продължително здраве (REACH) показват, че пациентите с анамнеза за исхемично събитие на изходно ниво са с по-висок риск от исхемични събития (включително съставна крайна точка от смърт, свързана със СС събитие, МИ и инсулт) по време на проучването, в сравнение с пациентите без анамнеза за исхемични събития (коефициент на риск [HR] 1,71; 95% доверителен интервал [CI] 1,57, 1,85; $p < 0,001$) (51). Честотата на събитията е най-висока при тези, които са имали исхемично събитие в

рамките на 1 година след включване в проучването. Един от най-силните показатели за бъдещ исхемичен риск е скорошна анамнеза за исхемични събития (23). Друг анализ въз основа на данни от регистъра на REACH показва, че значимите показатели за риск от рецидивиращи СС събития и СС смърт при пациенти с установено ССЗ включват брой на засегнатите съдове, поява на СС събитие през предходната година, сърдечна недостатъчност (CH) и предсърдно мъждене (24). Нещо повече, анализ на 7998 пациенти с ИБС от 24 европейски страни в проучването EUROASPIRE IV показва, че 8,3% от пациентите с вторична профилактика могат потенциално да имат FH, съгласно критериите на Dutch Lipid Clinical Network (11).

Пациенти с диабет

Пациентите със захарен диабет представляват друга важна рискова група. Клиничните проучвания показват, че захарният диабет е независим рисков фактор за ССЗ, особено при жени (23). ССЗ са основната причина за заболяемост и смъртност при пациенти с диабет (23). Сред пациентите с ИБС с известен гликемичен статус ($n = 6,187$) 54% имат анамнеза за диабет или са наскоро диагностицирани с диабет, което ги поставя дори в по-голям риск за последващо СС събитие. Приблизително 72% от пациентите с анамнеза за диабет и 82% от пациентите с новодиагностициран диабет имат нива на LDL-C над препоръчителните целеви стойности (т.е. $\geq 1,8$ mmol/l) (25). Освен това в отделен анализ на данните от EUROASPIRE IV при пациенти без диагностициран диабет, за 29% от тях се установява наличие на неоткрит диабет, което като се добави към броя на диагностицираните със заболяването, показва, че $> 50\%$ от пациентите с ИБС са с нарушен глюкозен метаболизъм, като при част от тях това все още не е установено (26). Допълнително, анализ на данните от регистъра REACH показва, че при пациенти с установено ССЗ, захарният диабет значително повишава риска от бъдещи СС събития и СС смърт (24).

Пациенти с висок риск с непоносимост към статини

Клиничните ръководства препоръчват липидопонижаваща терапия със статини за постигане на контрол на LDL-C при пациенти с висок риск. В допълнение, рандомизирани клинични изпитвания с добър дизайн показват, че статините като цяло са безопасни и добре поносими при по-голямата част от пациентите (27). Въпреки това, в клиничната практика е признато, че някои пациенти имат симптоми, свързани с употребата на статини, които водят до частична или пълна непоносимост. Така че непоносимостта е най-честата причина за преустановяване на лечението сред пациентите, приемали статини (28).

Свързани със статините мускулни симптоми (SAMS), включително, но не само мускулна слабост, болки или крампи, със или без повишаване на серумните нива на CK, са основните нежелани реакции, водещи до непридържане към лечението и/или преустановяването му (29, 30, 31). Освен това статините могат да взаимодействат с други лекарства, водещи до увеличение на експозицията им, което повишава риска от миопатия и други

нежелани реакции (32, 33). Консенсусният панел на EAS е предложил конкретни дефиниции на SAMS и метод за оценка на това дали наличието на SAMS се дължи на статин. Този метод отчита вида на мускулните симптоми, степента на повишение на нивата на креатин киназата (CK) и временната им връзка с началото, преустановяването и повторното започване на лечението със статин (31).

Ретроспективен анализ при 1605 пациенти, насочени към клиника по кардиология поради непоносимост към статини, установява, че пациентите, които са прекъснали лечението със статини, са имали значително по-ниски намаления на LDL-C, в сравнение с тези с ежедневна или интермитентна (напр. прилагане през ден или веднъж седмично) употреба на статини (съответно -8,3% спрямо -27,7% спрямо -21,3%, $p < 0,05$ за всяко сравнение). Наблюдава се също тенденция към по-висока 8-годишна оценка на смъртността по всякаква причина (обща смъртност) при пациентите, които са преустановили употребата на статини, в сравнение с тези с ежедневна или периодична употреба ($p = 0,08$) (34).

Библиография

1. Mendis S, Puska P, Norrving B. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Geneva: World Health Organization. 2011.
2. World Health Organization (WHO). WHO International Statistical Classification of Diseases 10th Rev., 2010. From: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>. 2010: Accessed 1 October 2014.
3. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2014;35(42):2929.
4. Republic of Bulgaria National Statistical Institute. Demographic and social statistics. From <http://www.nsi.bg/en/node/5553> 2014: Accessed 28 January 2016.
5. Dyakova M, Shipkovenska E, Dyakov P et al. Cardiovascular risk assessment of Bulgarian urban population: cross-sectional study. *Croat Med J*. 2008;49(6):783-791.
6. Nordestgaard B, Chapman M, Humphries S, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-3490a.
7. Goldberg A, Hopkins P, Toth P, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5 (3 suppl):S1-S8.
8. Hopkins P, Toth P, Ballantyne C, Rader D. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5 (3 suppl):S9-S17.
9. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review. *Am J Epidemiol*. 2004;160(5):421-429.
10. Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet*. 2003;362(9385):717-731.
11. De Backer G, Besseling J, Chapman J, et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in coronary patients: An analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Cardiology. *Atherosclerosis*. 2015;241(1):169-175.

12. World Health Organization (WHO). Familial hypercholesterolemia - report of a second WHO Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999. (WHO publication no. WHO/HGN/FH/CONS/99.2). From: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66346/1/WHO_HGN_FH_CONS_99.2.pdf. 1999: Accessed 22 February 2016.
13. Genest J, Hegele RA, Bergeron J, et al. Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Familial Hypercholesterolemia. *Can J Cardiol*. 2014;30(12):1471-1481.
14. Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004;173(1):55-68.
15. Scientific Steering Committee. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ*. 1991;303(6807):893-896.
16. Verschuren WJ, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ*. 2008;337:a2423.
17. Elis A, Zhou R, Stein E. Effect of lipid-lowering treatment on natural history of heterozygous familial hypercholesterolemia in past three decades. *Am J Cardiol*. 2011;108(2):223-226.
18. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation*. 2011;124(20):2202-2207.
19. Robinson JG. Management of familial hypercholesterolemia: a review of the recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Manag Care Pharm*. 2013;19(2):139-149.
20. Wong B, Villa G, Kutikova L, et al. The magnitude of increased cardiovascular (CC) risk associated with familial hypercholesterolemia (FH) for use in economic analyses. Presented at ISPOR 18th Annual European Congress, Milan, Italy, 7-11 November 2015.
21. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):3956-3964.
22. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):262-268.
23. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA*. 2010;304(12):1350-1357.
24. Wilson PW, D'Agostino R, S., Bhatt DL, et al. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med*. 2012;125(7):695-703.
25. Gyberg V, De Bacquer D, De Backer G, et al. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:133.
26. Gyberg V, De Bacquer D, Kotseva K, et al. Screening for dysglycaemia in patients with coronary artery disease as reflected by fasting glucose, oral glucose tolerance test, and HbA1c: a report from EUROASPIRE IV – a survey from the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2015;36(19):1171-1177.
27. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267-1278.
28. Lemstra M, Blackburn D, Crawley A, Fung R. Proportion and risk indicators of nonadherence to statin therapy: a meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2012;28(5):574-580.
29. Bruckert E, Hayem G, Dejager S et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients – the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19(6):403-414.
30. Nichols G, Koro C. Does statin therapy initiation increase the risk for myopathy? An observational study of 32,225 diabetic and non-diabetic patients. *Clin Ther*. 2007;29(8):1761-1770.
31. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy - European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015;36(17):1012-1022.
32. Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(5):343-370.
33. Arca M, Pigna G. Treating statin-intolerant patients. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2011;4:155-166.
34. Mampuya WM, Frid D, Rocco M, et al. Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland Clinic experience. *Am Heart J*. 2013;166(3):597-603.
35. Григоров Е, Киряков Б, Лебанова Хр, Насева Е и Георгиев Ст. Проучване на готовността за заплащане за допълнителни услуги в аптеката (измерване нивото на общия холестерол). *ССЗ*, 2013, 44(2):32-38.

ФАМИЛНА ХИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ – СЪПОСТАВКА НА КЛИНИЧНА СПРЯМО ГЕНЕТИЧНА ДИАГНОЗА

Св. Ценов¹, Е. Григоров^{1,2}, Б. Богов³

¹Национален център по общественото здраве и анализи – София

²Факултет по фармация, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

³Клиника по нефрология, УМБАЛ „Александровска“ – София

Резюме. Масштабни епидемиологични проучвания показват, че повишеният холестерол в липопротеините с ниска плътност (LDL-C) е основна причина за изменението в стойността на сърдечно-съдовия риск. Фамилната хиперхолестеролемия (FH) е сериозно наследствено заболяване, характеризиращо се с постоянно повишени нива на LDL-C от раждането. Засегнатите индивиди са със значително повишен риск от сериозни кардиоваскуларни събития, например миокарден инфаркт (МИ) или инсулт, като при тях често се установява клинично доказано сърдечно-съдово заболяване от ранна възраст. Диагнозата FH се основава не само на клинични и лабораторни оценки, като нива на липидите, възраст на пациента, но и фамилна анамнеза (напр. Холандските критерии – Dutch Lipid Clinical Network Criteria). Генетичният полиморфизъм при FH е огромен и поставя генетичите пред невъзможност да опишат всички съществуващи мутации. Свързващо звено между мутациите е еднаквата клинична картина – увеличен LDL-C и повишен сърдечно-съдов риск, като основно значение се отдава на време/години изложение на висок LDL-C, които обуславят развитието на атеросклерозата и развитието на сърдечно-съдови инциденти с животозастрашаващ ефект. Ето защо Европейското дружество на кардиолозите и Европейската асоциация по атеросклероза в общи насоки, издадени през 2016 г., препоръчват да не се въвежда генетичното изследване като условие за поставяне на диагнозата FH. Препоръчват се: оценка на СС риск и диагностициране на нивото на развитие на атеросклерозата; оценка и диагностициране на FH чрез каскаден скрининг – Dutch Lipid Clinical Network Criteria.

Ключови думи: фамилна хиперхолестеролемия, холестерол, генетика

FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA – CLINICAL VERSUS GENETIC DIAGNOSIS

Sv. Tsenov¹, E. Grigorov^{1,2}, B. Bogov³

¹National Center of Public Health and Analyzes – Sofia

²Faculty of Pharmacy, „Prof. Dr Paraskev Stoyanov“ Medical University – Varna

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

Abstract. Large-scale epidemiological studies have shown that elevated cholesterol in low-density lipoproteins (LDL-C) is the major reason for the shifting of the value of cardiovascular risk. Family hypercholesterolemia (FH) is a serious, hereditary disease characterized by consistently elevated LDL-C levels since birth. Affected individuals have a significantly increased risk of serious CV events such as myocardial infarction (MI) or stroke, as they are frequently diagnosed with a clinically proven cardiovascular disease from an early age. The FH diagnosis is based on the clinical and laboratory evaluations, including but not limited to, the lipid levels, patient's age, as well as family history (e.g., Dutch Lipid Clinical Network Criteria). The genetic polymorphism of FH is massive and renders genetic experts unable to describe all existing mutations. The connection between the mutations is the identical clinical picture – elevated LDL-C and increased cardiovascular risk, with fundamental significance being attributed to the time/years of exposure to elevated LDL-C, which determine the development of atherosclerosis and the development of cardiovascular incidents with life-threatening effects. That is why the European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society in their General Guidelines issued in 2016, recommend to not implement genetic tests as a condition for FH diagnosis. The recommendations are as follows: evaluation of CV risk and diagnosis of the level of atherosclerosis development; evaluation and diagnosis of FH by means of cascade screening – Dutch Lipid Clinical Network Criteria.

Key words: familial hypercholesterolemia, cholesterol, genetics

ВЪВЕДЕНИЕ

Сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) са значителен здравен проблем в европейските страни, включително в България. Всяка година исхемичната болест на сърцето (ИБС) е причина за 1,8 млн. смъртни случая (20% от всички смъртни случаи) в Европа. В нашата страна заболяванията на кръвоносната система (включително исхемична болест на сърцето и мозъчносъдова болест) причиняват повече от 71 000 смъртни случая годишно (това са 66% от всички смъртни случаи). През 2014 г. са отчетени 197 смъртни случая на ден, дължащи се на ССЗ.

В мащабни епидемиологични проучвания се установява, че повишеният холестерол в липопротеините с ниска плътност (LDL-C) е основна причина за изменението в стойността на сърдечно-съдовия риск. Допълнителни изследвания показват, че нивата на LDL-C се регулират предимно от клетъчни LDL рецептори (LDLRs) и техни компоненти, като например пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9). Установено е, че мутации в гена на PCSK9, които повишават или потискат активността на LDLR, повлияват съществено общия сърдечно-съдов (CV) риск на индивида.

Фамилната хиперхолестеролемия (FH) е сериозно наследствено заболяване, характеризиращо се с постоянно повишени нива на LDL-C от раждането. Засегнатите индивиди са със значително повишен риск от сериозни CV събития, например миокарден инфаркт (МИ) или инсулт, като при тях често се установява клинично доказано сърдечно-съдово заболяване от ранна възраст.

ФАМИЛНА ХИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ (FH)

FH е наследствено заболяване, причинено от различни генетични мутации, водещи до значително повишени нива на LDL-C, в резултат на което е налице 20 пъти по-висок поживотен риск за преждевременно ССЗ. Пациентите с FH може да имат няколко симптома и рискови фактори, включително фамилна

анамнеза за преждевременно ИБС, ранна ИБС като отделен случай; повишени нива на LDL-C; сухожилни ксантоми (богати на холестерол отлагания в сухожилията на ръцете, краката и петите) и корнеален аркус (липидни отлагания по роговицата).

Съгласно Международната класификация на болестите разстройствата на обмяната на липопротеините и други липидемии са с код E78. Чиста хиперхолестеролемия – код E78.0 съгласно МКБ 10, включва група заболявания, към които принадлежат фамилната хиперхолестеролемия, хиперхолестеролемия на Fredrickson, хипербеталипипропротеинемия, хиперлипидемия група A, хиперлипипропротеинемия с липопротеини с много ниска плътност (VLDL).

Съществуват 2 генетични варианта на FH: единият е причинен от унаследяване на гена за FH от единия родител (HeFH), а другият е причинен от унаследяване на гена от двамата родители (HoFH). HoFH е изключително рядко заболяване, засягащо приблизително 1 на 1 млн. души в целия свят и поради това се счита за изключително рядко показание (orphan disease). За разлика от него изчислената честота на HeFH е 1 на 500 души в световен мащаб.

ДИАГНОСТИЦИРАНЕ НА ФАМИЛНАТА ХИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ

Клинична оценка

Диагнозата FH се основава на клинични и лабораторни оценки като нива на липидите, възраст на пациента, както и на фамилна анамнеза (напр. Холандските критерии – Dutch Lipid Clinical Network Criteria). Като се има предвид, че повишеното ниво на LDL-C през целия живот е основният нерешен проблем за пациентите с FH, ранната диагностика и лечение могат да подобрят продължителността на живота. Въпреки това около 80-90% от популацията с FH в световен мащаб остават недиагностицирани. Много пациенти с FH се диагностицират и впоследствие ле-

куват само след като са получили първото си събитие, свързано с ИБС.

Генетична оценка

FH е автозомно-доминантно заболяване, което представлява генни мутации в основни екзони, контролиращи производството на протеини от ключово значение за изграждане на LDL рецептора както вътреклетъчно, така и при рециклирането му на повърхността на хепатоцита. В резултат на това се намаляват експресията на LDL рецептора върху хепатоцита и клирънсът на холестерол от плазмата. Заболяването FH се манифестира с повишен LDL-C и сърдечно-съдови, мозъчносъдови и периферносъдови заболявания.

Досега са описани:

1. Повече от 1700 последователни варианта в гена на LDL рецептора, които могат да причинят дефекти в няколко различни домейна на протеина.
2. Генът на PCSK9 има приблизително 160 идентифицирани варианта на последователност.
3. Има 3 последователни варианта, свързани с FH, съществуващи в ApoB, които водят до дефекти на LDLR-свързващия регион на протеина.
4. Не на последно място е броят екзони, в които са идентифицирани и описани мутации.
5. Всяка мутация може да има 2 варианта с различни клинични изяви: загуба на функция и усиление на функция.

Всичко това доказва, че генетичният полиморфизъм е огромен и поставя генетичите пред невъзможност да опишат всички съществуващи мутации. Свързващото между мутациите е еднаквата клинична картина – увеличен LDL-C и повишен сърдечно-съдов риск, като основно значение се отдава на време/години с висок LDL-C, които обуславят развитието на атеросклерозата и развитието на сърдечно-съдови инциденти с животозастрашаващ ефект.

Разгърнатата клинична картина се проявява рано преди пубертета при хомозиготната форма, при двойните хетерозиготи и около

30-40-годишна възраст при хетерозиготната форма на FH.

Генетичната диагноза представлява:	
1.	"Загуба на функция" мутации, най-често върху LDL рецептора – описани са повече от 1700, които включват увреда на функционалния домейн на LDL рецептора, насичащи мутации на LDL гена, единични мутации на нуклеотида на кодиращата ДНК
2.	Хетерозиготната форма на APOB засяга свързващия рецептор домейн на ApoB Arg3500 мутации на аминокиселината глицин
3.	Хетерозиготната форма на PCSK9 най-често е с усиление на функцията – описани са повече от 160 варианта и около 20 мутации в различните екзони
4.	Хетерозиготи по LDLR, APOB и PCSK9 са намерени съответно в 90%, 5% и 1% различни комбинации с клинична изява на FH
5.	Доказано е групиране на мутациите по раси
6.	Някои индивиди са двойни хетерозиготи – носят по две и повече от описаните генни мутации по основните гени LDLR, APOB, и PCSK9 – фенотипната изява е малко по-лека от хомозиготната форма, но клинично по-тежка от хетерозиготната FH

Клинична спрямо генетична диагноза

В исторически план хетерозиготната форма на FH се диагностицира клинично, като се прави разлика само при много тежките случаи по фенотип – това са пациенти с екстремно високи стойности на LDL-C и преждевременно развитие на ССЗ, МСБ и сухожилни ксантоми.

С развитие на генетиката и подобряване на тестовите и методите на ДНК секвениране стават възможни директната детекция на LDLR, APOB, PCSK9 и LDLRAP мутации и тяхното описание. Това води до доказване, че при 10-40% от пациентите не може да се открие мутация, дори и при съвременното диагностициране. Проучвания върху повече от 69 000 пациенти в Дания, Нидерландия и др. доказват, че въпреки наличието на изявена клинична картина, развита коронарна болест и МСБ, мутация не може да се докаже. Ето защо генетичните дефекти, водещи до FH, се класифицират като класически и не-

класически или такива, които не са описани още. Пациентите, при които не се открива генетичната причина, се причисляват към нововъведената полигенна FH диагноза.

От друга страна, при каскадния скрининг роднините, които са открити и имат повишен LDL-C при генетично тестване, въпреки че са носители на същата мутация, не проявяват клиничната картина – т.е. те имат генетична диагноза, но нямат манифестирано заболяване. Счита се, че такива пациенти имат компенсаторни гени, които не са идентифицирани все още и/или водят здравословен начин на живот, който значително възпрепятства клиничната изява или я забавя.

Няколко големи генетични проучвания изучават връзката между генетичната мутация и ССЗ, като се опитват да намерят маркер/група маркери, подходящи за клиничната практика. В резултат на доказвания генетичен полиморфизъм при FH не се достига до консенсус за кореспондиращ ДНК полиморфизъм и ССЗ, което да изведе генетична оценка, предвиждаща риска от развитие на ССЗ на база доказани генетични мутации.

В момента се предлагат много тестове за комплексна оценка на генома, като развитието е в посока предиктивната им стойност, която да отдели индивида с определена мутация и да му позволи да се лекува, преди да развие заболяване. До момента не е определен нито генетичен маркер, нито тест като рутинен метод за диагностициране на FH. Следователно въвеждането в ежедневната клинична практика на генетичното тестване при пациенти с FH не се препоръчва.

Ето защо Европейското дружество на кардиолозите и Европейската асоциация по атеросклероза в общи насоки, издадени през 2016 г., препоръчват да не се въвежда генетичното изследване като условие за поставяне на диагнозата FH. Препоръките са:

- Оценка на СС риск и диагностициране на нивото на развитие на атеросклерозата;
- Оценка и диагностициране на FH чрез каскаден скрининг – Dutch Lipid Clinical Network Criteria.

Каскадният фамилен скрининг на роднините по първа линия е задължителен и показва как се предават заболяването и мутацията в поколението. Първият идентифициран пациент се нарича индексен пациент.

Кой да се скринира и как да се идентифицира индексен пациент?

Роднините (пробанди) се идентифицират по следните критерии:

- (i) общ ХЛ ≥ 8 mmol/L (≥ 310 mg/dL) при възрастни
- (ii) преждевременна ССЗ при членове на семейството и роднини
- (iii) сухожилни ксантоми в семейството
- (iv) внезапна сърдечна смърт на член на семейството.

Деца (пробанди)

- (i) Общ ХЛ ≥ 6 mmol/L

Децата трябва да се изследват веднага след внезапна сърдечна смърт на родител.

Генетичният тест влиза в съображение при деца с високи стойности на общ холестерол/LDL-C, както и при фамилен история на преждевременни сърдечно-съдови заболявания.

Предложен национален скрининг за фамилен хиперхолестеролемия (FH) в опитите за първична превенция

УНИВЕРСАЛЕН НАЦИОНАЛЕН СКРИНИНГ

Рутинно изследване по национална програма на 5-годишни деца от основните педиатри

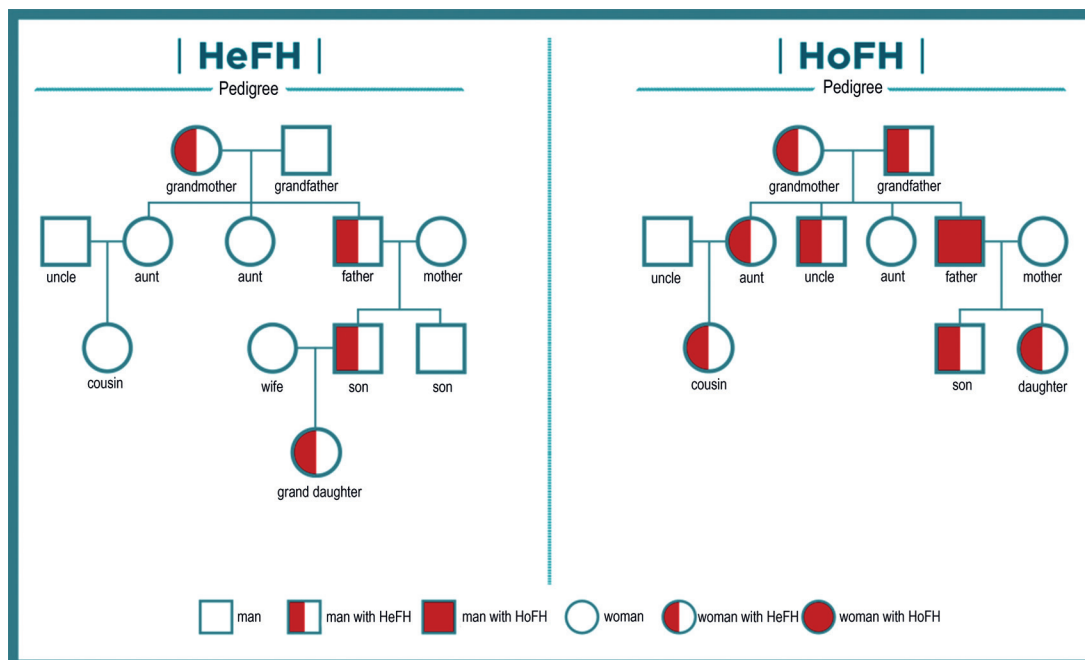
Дали детето има:

Нива на общия серумен холестерол (ТС) над 6 mmol/l (231,7 mg/dl) без фамилен история за сърдечно-съдови (CV) усложнения
или

Нива на серумния ТС над 5 mmol/l (193,1 mg/dl) с фамилен история за CV усложнения

НЕ	ДА		
Без следващи изследвания	Геномно ДНК-секвениране и анализ от целокупна кръвна проба за определяне на варианти на 4 гена, свързани с фамилна хиперхолестеролемия (FH) (кодиращата и промоторната област на гените LDLR, PCSK9, APOE и част от APOB екзон 26)		
	Потвърдена фамилна хиперхолестеролемия Идентифициран генетичен вариант, причиняващ болестта, при тези, насочени от универсалния скрининг <i>(Между 2009 и 2013 г. 57% от децата, насочени за секвениране на следващото поколение, са диагностицирани с FH. От тези деца само 40,6% са имали фамилна история за CV усложнения, което доказва, че фамилната история сама по себе си може и да не бъде достатъчна за надеждно идентифициране на пациентите.)</i>	Потвърдена мултифакторна хиперхолестеролемия Идентифициран генетичен вариант, свързан с болестта, при тези, насочени от универсалния скрининг	Отрицателен за генетични варианти Без идентифициран причиняващ болестта или свързан с болестта генетичен вариант при тези, насочени от универсалния скрининг
	Използване на ранната диагностика за овладяване и намаляване на риска от развитие на атеросклероза и сърдечно-съдово заболяване в ранна зряла възраст		Обмисляне на допълнителен генетичен анализ

Адаптирано от: Klančar, G. et al. J Am Coll Cardiol. 2015; 66(11):1250-7.



Фиг 1. Каскаден скрининг при фамилна хиперхолестеролемия

От значение е възрастта за настъпване на сърдечно-съдов или мозъчносъдов инцидент: за мъже под 55 години, жени под 60 години.

ОБСЪЖДАНЕ

Наличието на изявен генетичен полиморфизъм затруднява и усложнява поставянето на диагноза FH на база генетично изследване. Отрицателният генетичен тест в същото време не изключва диагнозата. Всичко това определя използването на клиничен тест като препоръчително. Диагноза FH най-често се поставя на база Dutch Lipid Clinical Network Criteria – препоръчвани в Ръководството на Европейското дружество на кардиолозите и Европейската асоциация по атеросклероза – общи насоки, издадени през 2016 г.

Основава се на 5 основни критерия:

- фамилна анамнеза и клинична история за преждевременно развитие на ССЗ
- физикален преглед – сухожилни ксантоми и корнеален аркус
- лабораторни изследвания, липиден профил

- изключване на вторични причини за хиперхолестеролемия
- генетична диагноза.

Друг често използван клиничен тест е тестът на Simon Broome. Основни и в двата случая са стойностите на LDL-C, фамилната анамнеза и преждевременното настъпване на коронарна съдова болест, както и наличието на сухожилни ксантоми и arcus cornealis.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фамилната хиперхолестеролемия е най-широко разпространеното генетично заболяване в света. Ключова роля при него има определянето на риска от сърдечно-съдово заболяване. Ето защо, съгласно последните гайдлайни, предпочитано е използването на методите за клинична спрямо генетична диагноза. В съображение влизат както определянето на последващо терапевтично поведение, така и икономическата им целесъобразност.

Библиография

1. Nordestgaard B, Chapman M, Humphries S, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-3490a.
2. Goldberg A, Hopkins P, Toth P, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5 (3 suppl):S1-S8.
3. Hopkins P, Toth P, Ballantyne C, Rader D. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5 (3 suppl):S9-S17.
4. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review. *Am J Epidemiol*. 2004;160(5):421-429.
5. Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet*. 2003;362(9385):717-731.
6. De Backer G, Besseling J, Chapman J, et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in coronary patients: An analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Cardiology. *Atherosclerosis*. 2015;241(1):169-175.
7. World Health Organization (WHO). Familial hypercholesterolemia – report of a second WHO Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999. (WHO publication no. WHO/HGN/FH/CONS/99.2). From: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66346/1/WHO_HGN_FH_CONS_99.2.pdf. 1999: Accessed 22 February 2016.
8. Genest J, Hegele RA, Bergeron J, et al. Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Familial Hypercholesterolemia. *Can J Cardiol*. 2014;30(12):1471-1481.
9. Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004;173(1):55-68.
10. Scientific Steering Committee. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ*. 1991;303(6807):893-896.
11. Verschuren J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ*. 2008;337:a2423.



12. Elis A, Zhou R, Stein E. Effect of lipid-lowering treatment on natural history of heterozygous familial hypercholesterolemia in past three decades. *Am J Cardiol.* 2011;108(2):223-226.
13. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation.* 2011;124(20):2202-2207.
14. Robinson JG. Management of familial hypercholesterolemia: a review of the recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Manag Care Pharm.* 2013;19(2):139-149.
15. Wong B, Villa G, Kutikova L, et al. The magnitude of increased cardiovascular (CV) risk associated with familial hypercholesterolemia (FH) for use in economic analyses. Presented at ISPOR 18th Annual European Congress, Milan, Italy, 7–11 November 2015.
16. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):3956-3964.
17. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis.* 2012;223(2):262-268.
18. Slack J. Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *Lancet.* 1969;294(7635):1380-1382.
19. Stone N, Levy R, Fredrickson D, Verter J. Coronary artery disease in 116 kindred with familial type II hyperlipoproteinemia. *Circulation.* 1974;49(3):476-488.
20. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011;32(14):1769-1818.

Автор за кореспонденция:

Д-р Светослав Ценов

тел. + 02 8056 365

e-mail: svetoslav.tsenov@abv.bg

Address for correspondence:

Svetoslav Tsenov, MD

tel.: + 359 2 8056 365

e-mail: svetoslav.tsenov@abv.bg

РАННА ХРОНИЧНА ОБСТРУКТИВНА БЕЛОДРОБНА БОЛЕСТ – ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ОЦЕНКА И ПРЕВЕНЦИЯ

Р. Чернева¹, Ж. Чернева², В. Юрукова¹, Д. Костадинов¹, Р. Петков¹

¹Специализирана болница за активно лечение на белодробни болести „Св. София” – София

²Кардиологична клиника, Медицински институт на МВР – София

Резюме. Хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) е третата по честота причина за смъртност в света. Включва хетерогенна група заболявания с различен произход, патогенетични механизми и физиологични ефекти. Съвременните представи за развитието на болестта и системните последици, свързани с нея, дават основание за активното ѝ търсене и ранно диагностициране. Разбирането на молекулните механизми в патогенезата на ХОББ, изучаването на естествената прогресия на белодробната обструкция, причините за появата ѝ, кофакторите, които я опосредстват или ускоряват, както и съвременните концепции, че процесите започват още в ранните етапи от развитието ѝ, са от съществено значение за превенцията и лечението на заболяването.

Ключови думи: хетерогенно заболяване, ранна диагностика, превенция, хронична белодробна обструктивна болест

EARLY CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE – DEFINITION, DIAGNOSTIC APPROACHES, PREVENTION

R. Cherneva¹, Zh. Cherneva², V. Youroukova¹, D. Kostadinov¹, R. Petkov¹

¹Clinic for Active Treatment of Respiratory Diseases “Saint Sofia” – Sofia

²Clinic of Cardiology, Medical Institute of the Ministry of Internal Affairs – Sofia

Abstract. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the third most common reason for death worldwide. It is a heterogeneous group of different clinical conditions with diverse origin, pathogenetic mechanisms and physiological consequences. The contemporary view of COPD pathogenesis and its systemic effects are reasonable enough for its active screening and early diagnosis. The research of the molecular mechanisms in COPD pathogenesis, the analysis of the reasons for the airway obstruction, the cofactors that mediate and accelerate it as well as the new concepts that emphasize the early beginning of these pathological abnormalities are essential for the prevention and treatment of COPD.

Key words: heterogeneous disease, early detection, prevention, chronic obstructive pulmonary disease

СОЦИАЛНА ЗНАЧИМОСТ И КЛИНИЧНИ ПРОБЛЕМИ, СВЪРЗАНИ С ХОББ

Хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) е сред основните обществени проблеми. През последните 30-40 години обхваща все повече хора, като през 2020 г., се очаква да бъде на пето място в света като здравен проблем и на трето като основна причина за смъртност (1). През следващите десетиле-

тия в резултат на замърсяването на околната среда и застаряването на населението се предвижда допълнително нарастване на честотата на ХОББ (2). Наред с тази тенденция сериозен проблем, свързан с епидемиологията на ХОББ, е високият риск от недиагностицирането, особено на леките и средните по тежест форми на болестта, когато честотата на случаите, които не се разпознават в кли-

ничната практика, е 60-85% (3). Различните причини и патогенетични механизми, водещи до развитието на ХОББ, показват, че тя е съвкупност от различни заболявания с общи клинични характеристики.

ХЕТЕРОГЕННОСТ НА ХОББ

ХОББ като клиничен синдром

Според дефиницията на дружеството за Глобална стратегия за диагностициране, контрол и превенция на ХОББ, 2017, ХОББ е често срещано заболяване, което е предотвратимо и лечимо. Характеризира се с персистиращи белодробни симптоми, както и с ограничение на въздухопотока. ХОББ е последствие от патология на дихателните пътища или алвеоларните пространства и обикновено се асоциира със значимо излагане на вредни частици или газове (5). Белодробните симптоми (диспнея, кашлица и отделяне на храчки), както и ограничението на въздухопотока не са специфични за ХОББ и могат да се срещнат и при други заболявания на дихателните пътища. Голяма част от хората могат да имат такива симптоми при нормална спирометрия (6, 7), както и обратното – наличието на патологично променена спирометрия невинаги се асоциира с определени оплаквания от пациентите. Клиничната картина се обогатява и от пациентите с КТ данни за емфизем или задебелени стени на дихателните пътища (и следователно с данни за патология на дихателните пътища), които са с нормална спирометрия и без оплаквания (8, 9).

ХОББ може да е резултат от действието на различни рискови фактори – генетични аномалии (α 1-трипсинов дефицит), тютюнопушене, експозиция на биогорива, минали белодробни заболявания, анамнеза за астма и/или вродени белодробни аномалии, като при малка част от пациентите с ХОББ не може да се диференцира конкретна причина за развитието му (10, 11) или заболяването може да се развие като част от клиничната картина на друга болест – астма (12). Поради тази причина ХОББ се разглежда като синдром, който

се асоциира с определени белези и симптоми, които често се развиват заедно или могат да са взаимосвързани, но да са с различна патогенетична връзка (13-18). Ето защо различните патологични състояния, характеризиращи ХОББ, имат различна еволюция.

ХОББ като системно заболяване

Дълго време естественият ход на ХОББ се ограничава до проследяването на промените, настъпващи с течение на времето по отношение на въздухопотока на дихателните пътища, който се характеризира със стойностите на форсирания експираторен обем (ФЕО1). По този начин заболяването се свежда единствено до патологичните промени в белите дробове. Според съвременните разбирания ХОББ е комплексно заболяване с белодробни и извънбелодробни последствия, които могат да се появят и развиват независимо едно от друго и не корелират със степента на промените, с ФЕО1 – дихателни пътища и белодробен паренхим (19-21). Кашлицата и експекторацията се подобряват с преустановяване на тютюнопушенето, но тяхната естествена еволюция при пациентите, при които са налице дори при прекратяване на вредните навици, е неизвестна. Мукусната хиперсекреция е доказан рисков фактор за намаляване на белодробната функция, за развитие на пневмония, хоспитализации, повишена смъртност и екзацербации при ХОББ. Последните са по-чести при ниски стойности на ФЕО1, но взаимосвързката е слаба, а интервалите между отделните екзацербации намаляват с течение на времето (22, 23). Извънбелодробните последствия при ХОББ не са добре известни. Много пациенти с ХОББ имат значително извънбелодробно засягане, което повлиява неблагоприятно хода на заболяването. Коронарната болест, сърдечните аритмии, систолната и диастолна сърдечна недостатъчност, остеопорозата, депресията и тревожността, гастроезофагеалната рефлуксна болест, бъбречната недостатъчност, интерстициалната белодробна фиброза, белодробният карцином имат не само по-го-

ляма честота, но и развитието им се асоциира с по-голям риск от смърт при ХОББ (24). Ниският BMI е от особено голямо значение, защото е свързан с намален физически капацитет. От значение са и саркопенията и дисфункцията на периферната мускулатура, които също са независими фактори за намалена физическа активност дори при нормален BMI (5). Наличните до момента данни се ограничават само до групата пациенти с ХОББ, при които заболяването се развива в хода на тютюнопушенето, като резултат от директния контакт на тъканите с вредните частици. Малко са данните по отношение на взаимовръзката между белодробния компонент и извънбелодробните последиствия при ХОББ. Дали те са резултат от „разлив“, разпространение на патологичните процеси извън белодробния паренхим, или са органна изява на общ патологичен процес; дали се развиват в резултат от въздействието на друг патологичен агент, различен от този в тютюневия дим; дали се развиват синхронно, или следват отделни етапи? Налице са все повече данни, че някои от характеристиките на ХОББ всъщност допринасят за развитието и прогресирането на заболяването. Пример за това е намалената физическа активност, която в рамките на отделни кохортни проучвания е предиктор за намаляване на дихателната функция (25, 26).

ПРЕДКЛИНИЧЕН СТАДИЙ НА ХОББ – РАЗВИТИЕ НА ХОББ ПРЕДИ ПРОМЯНАТА НА FEV1

Ограничението на въздухопотока се използва в дефиницията за ХОББ, като отразява някои клинични характеристики на заболяването. Кашлицата и храчките са резултат от метаплазия, възпаление и хиперплазия на жлезите, а диспнеята е предимно резултат на динамична хиперинфлация. Екстрапулмоналните причини, които се асоциират с ХОББ, са относително независими от FEV1 и са налице дори когато FEV1 е умерено променен, което показва, че те не са показателни за ранното

диагностициране на ХОББ. В подкрепа на тази теория е фактът, че е налице повишен сърдечно-съдов риск при пациенти с ХОББ, дори при умерено ограничение на FEV1 или долногранични нормални стойности (27, 28). Освен това, ограничен физически капацитет е налице дори при пациенти с умерена по тежест ХОББ (29). В ранния стадий на заболяването мускулната умора много по-често намалява физическия капацитет в сравнение с ограничения във въздухопотока (30, 31). Все още остава неизяснено дали тези придружаващи нарушения са екстрапулмонална изява на ХОББ, или са отделна патология. Въпреки това всяко от тях има начална фаза, която може да бъде подходяща за интервенция, за да се предотврати промяната на FEV1.

ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВАТА ПРИ ОПРЕДЕЛЯНЕТО НА РАННА ХОББ

Понятието ранна ХОББ включва началото в развитието на заболяването, което може да настъпи в по-ранен или в по-късен етап от живота на индивида. Някои патогенетични процеси се развиват в ранен етап от живота (ембрионален, детство), но се изявяват на средна възраст, при липса на традиционните рискови фактори за развитие на белодробна обструкция. Въпреки че ХОББ се определя като степен на ограничаване на въздухопотока, данни за структурни промени на дихателните пътища и белодробния паренхим могат да бъдат налице и при нормална белодробна функция, което показва необходимостта от скрининг и профилактика дори при клинично здрави индивиди, както и вземането на превантивни мерки.

ОЦЕНКА НА РАННАТА ХОББ – БЕЛОДРОБНА ФУНКЦИЯ – ЗНАЧЕНИЕ НА СПИРОМЕТРИЧНИТЕ ПАРАМЕТРИ ЗА ДИАГНОСТИЦИРАНЕТО

Първите опити за определяне на ранна ХОББ са свързани с рангова дефиниция. Въздушният поток варира сред популациите, поради което за дефиниция на ХОББ са използва-

ни различни гранични стойности на съотношението FEV1/FVC. Както FVC, така и FEV1 намаляват с възрастта, но FEV1 намалява по-бързо, което води до редуциране на съотношението FEV1/FVC. Гайдлайните използват FEV1/FVC съотношение под 70%, като тази фиксирана стойност подценява ранната ХОББ при по-млади пациенти и хипердиагностицира ХОББ при по-възрастните групи. От друга страна, FEV1 може да бъде намален при пациенти, при които съотношението FEV1/FVC не е редуцирано. Освен това КТ данни за емфизем и хроничен бронхит могат да са налице при хора с нормална спирометрия – белодробна функция. Това затруднява навременното диагностициране на ранната форма на ХОББ.

Няколко диагностични теста могат да диагностицират ранната ХОББ. Спирометрията е най-широко използваният метод за оценка на белодробната функция. Тестът е лесен за приложение и разбиране и се използва за оценка на честотата и тежестта на ХОББ, като може да се прилага както при деца, така и при по-възрастни. Спирометрията диагностицира ранната ХОББ, но изисква последователни измервания. Единичната спирометрия може да определи лека по тежест ХОББ, но дали тя е новопоявила се, или е налице от години, е трудно да се установи. Необходимо е дългосрочно проследяване със спирометрия.

Няколко големи проучвания са установили различна скорост на загуба на белодробната функция при непущачи, пушачи и пациенти с установена ХОББ (29-31). Наличието на бърза загуба на FEV1 при пациенти с нормална белодробна функция е надежден подход за диагностициране на ранната фаза на заболяването. Използването на други показатели като недостигане на оптимални за възрастта, височината и расата вентилаторни показатели, или преждевременно редуциране на продължителността на плато фазата, също е надежден подход за идентифициране на ранната фаза на заболяването. Серийните спирометрии позволяват

ранното идентифициране на заболяването, но не се използват рутинно за мониториране на неговото развитие. Подобна стратегия би могла да се приложи и за оценка на ранната форма на ХОББ.

Освен спирометрия, съществуват други подходи за оценка на белодробната функция и диагностициране на ранна ХОББ. Белодробният клиърънс индекс показва функцията на малките дихателни пътища и вероятно е по-надежден за оценка на белодробната функция при муковисцидоза в сравнение със спирометрията. Неговото приложение при диагностицирането на ХОББ не е изяснено.

Подобно на него, импеданс-осцилометрията може да се използва за оценка на резистентността и капацитета на малките дихателни пътища при пациенти с ХОББ, като не зависи от физическото усилие. Тя може да покаже абнормни стойности при пациенти с белодробни симптоми и FEV1 в рамките на нормата, като по този начин диагностицира ранната форма на ХОББ (32). Дифузионният капацитет на белите дробове за въглероден монооксид е намален при емфизем (33). Тестът е приложим за установяване на заболяването или за проследяване на неговото развитие, но въпреки това има ограничения поради функционални вариации и затруднения в калибрацията.

ФИЗИЧЕСКА АКТИВНОСТ И ДИНАМИЧНА ХИПЕРИНФЛАЦИЯ

Въпреки че ограничението на издишания въздух е основна характеристика на ХОББ, намалението на дихателния обем е основна причина за задуха и често ограничава физическия капацитет. С нарастването на дихателната честота поради ограничение на издишания въздух белите дробове нямат достатъчно време да се освободят от количеството въздух – т.нар. динамична хиперинфлация. Това води до диспнея в резултат на увеличена работа на дишането при увеличени дихателни обеми. Динамичната хиперинфлация е свързана не само с ограничение на издиша-

ния въздух, измерен чрез FEV1, но също и с хетерогенността на въздухопотока в белите дробове. Следователно при пациенти с лека ХОББ, динамичната хиперинфлация може да бъде по-чувствителен показател за тежестта на заболяването в сравнение с FEV1. От друга страна, тя може да диагностицира наличието на ранна ХОББ.

ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА

В сравнение с рентгенографията на бял дроб, която е абнормна при относително тежък емфизем, компютърната томография (КТ) има възможността да открие ранната ХОББ. КТ е валидиран метод за определяне на плътността на белодробната тъкан и диагнозата емфизем (34, 35). Загубата на белодробната тъкан при емфизем се визуализира с празни въздушни пространства, което води до значимо намаляване на радиографската плътност. Установени са специфични клинични корелации на заболяването, засягащо както горния, така и долния белодробен лоб, неговите разновидности – центролобуларен, дифузен и парасептален, които са възприети за основни клинични фенотипове. Сравнението на сканираните образи по време на вдишване и издишване позволява идентифициране на задържане на въздуха, което може да бъде сензитивен метод за измерване на промените в дихателните обеми при лека по тежест ХОББ. Емфизем може да бъде налице и при пациенти с леко ограничение или с нормални дихателни пътища. Досега липсват данни за ползата от КТ за диагностициране на ранната фаза на емфизем. Проведени са няколко проучвания

относно възможността с КТ да се оценява прогресът на емфизема при лица с дефицит на α -1-антитрипсин (36).

Дихателните пътища могат да бъдат оценени чрез КТ, като са предложени няколко измервания (37, 38). Те включват дебелина на дихателните пътища и техния брой. Използването на КТ за оценка на ранна ХОББ е все още неизяснено. За разлика от КТ, магнитният резонанс е надежден за нейното навременно диагностициране. Този метод позволява изчисляване на големината на алвеолите и тяхното разширяване, както и количествена оценка на дифузията на газовете (39, 40).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностицирането и разбирането на патогенезата на ранната ХОББ позволява определянето на различни модели на спад на белодробната функция, които налагат различни подходи. Валидирането на диагностични биомаркери, разграничаващи отделните групи, са необходими както за превенцията, така и за лечението на заболяването. Освен спирометрията се използват и други изследвания за диференцирането на различните фенотипове на ХОББ и за оценяване на прогреса на заболяването. Доказването на емфизем (КТ), хроничен бронхит (анамнеза), реактивност на дихателните пътища (метахолинов тест) или намалена физическа активност имат значение за навременната диагностика и превенция на заболяването. Поради хетерогенната патогенеза на ХОББ различните терапевтични подходи възпрепятстват прогреса на отделни аспекти на заболяването.

Библиография

1. The World Bank. Curbing the Epidemic: Governments and the Economics of Tobacco Control. Washington, TheWorld Bank, 1999. Available at www1.worldbank.org/tobacco/reports.asp. Date last accessed: Date last updated: 2016.
2. Murin S, Bilello KS, Matthay R. Other smoking-affected pulmonary diseases. Clin Chest Med 2000; 21: 121-137.
3. Decramer M, Miravittles M, Price D, et al. New horizons in early stage COPD – improving knowledge, detection and treatment. Respir Med 2011;105:1576-87.
4. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187(4):347-365.

5. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J* 2017; 49: 1700214.
6. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, et al. Clinical significance of symptoms in smokers with preserved pulmonary function. *N Engl J Med* 2016; 374: 1811-1821.
7. Rodriguez-Roisin R, Han MK, Vestbo J, et al. Chronic respiratory symptoms with normal spirometry. A reliable clinical entity? *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 17-22.
8. Wilson DO, Weissfeld JL, Balkan A, et al. Association of radiographic emphysema and airflow obstruction with lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 738-744.
9. Alcaide AB, Sanchez-Salcedo P, Bastarrika G, et al. Clinical features of smokers with radiological emphysema but without airway limitation. *Chest* 2017; 151: 358-365.
10. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011; 139: 752-763.
11. Celli BR, Halbert RJ, Nordsyke RJ, et al. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med* 2005; 118: 1364-1372.
12. Bui DS, Burgess JA, Lowe AJ, et al. Childhood lung function predicts adult COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 39-46.
13. Beasley R, Weatherall M, Travers J, et al. Time to define the disorders of the syndrome of COPD. *Lancet* 2009; 374: 670-672.
14. Vanfleteren LE, Kocks JH, Stone IS, et al. Moving from the Oslerian paradigm to the post-genomic era: are asthma and COPD outdated terms? *Thorax* 2014; 69: 72-79.
15. Bateman ED, Reddel HK, van Zyl-Smit RN, et al. The asthma-COPD overlap syndrome: towards a revised taxonomy of chronic airways diseases? *Lancet Respir Med* 2015; 3: 719-728.
16. Rennard SI, Vestbo J. The many "small COPDs": COPD should be an orphan disease. *Chest* 2008; 134: 623-627.
17. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007; 370: 797-799.
18. Scadding JG. Health and disease: what can medicine do for philosophy? *J Med Ethics* 1988; 14: 118-124.
19. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, et al. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 204-212.
20. Woodruff PG, Agustí A, Roche N, et al. Current concepts in targeting chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: making progress towards personalised management. *The Lancet* 2015; 385: 1789-1798.
21. Faner R, Gutierrez-Sacristan A, Castro-Acosta A, et al. Molecular and clinical disease of comorbidities in exacerbated COPD patients. *Eur Respir J* 2015; 46: 1001-1010.
22. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128-1138.
23. Suissa S, Dell'aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax* 2012; 67: 963.
24. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, et al. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28:1245-1257.
25. Hopkinson NS, Polkey MI. Does physical inactivity cause chronic obstructive pulmonary disease? *Clin Sci (Lond)* 2010; 118: 565-572.
26. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, et al. Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 458-463.
27. Mannino DM, Braman S. The epidemiology and economics of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2007; 4:502-06.
28. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest.* 2005; 127:1952-59.
29. Van Remoortel H, Hornikx M, Langer D, et al. Risk factors and comorbidities in the preclinical stages of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 189:30-38.
30. Troosters T, Sciurba F, Battaglia S, et al. Physical inactivity in patients with COPD, a controlled multi-center pilot-study. *Respir Med.* 2010; 104:1005-11.
31. Saey D, Debigare R, LeBlanc P, et al. Contractile leg fatigue after cycle exercise: a factor limiting exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168:425-30.
32. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hanaoka M, et al. Pulmonary function impairment in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema with and without airflow obstruction. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014; 9:805-11.
33. Hegewald, MJ, Crapo, RO. Pulmonary function testing. In: Mason, RJ, Broaddus, VC, Martin, TR. et al. eds. *Textbook of respiratory medicine.* 5. Philadelphia, PA: Elsevier; 2010. 522-53.
34. Hersh CP, Washko GR, Estépar RS, et al. the COPD Gene Investigators. Paired inspiratory-expiratory chest CT scans to assess for small airways disease in COPD. *Respir Res.* 2013; 14:42.
35. Grydeland TB, Thorsen E, Dirksen A, et al. Quantitative CT measures of emphysema and airway wall thickness are related to D(L)CO. *Respir Med.* 2011; 105:343-51.

36. Coxson HO, Dirksen A, Edwards LD, et al. The presence and progression of emphysema in COPD as determined by CT scanning and biomarker expression: a prospective analysis from the eclipse study. *Lancet Respir Med.* 2013; 1:129-36.
37. Smith BM, Hoffman EA, Rabinowitz D, et al. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) COPD Study and the Subpopulations and Intermediate Outcomes in COPD Study (SPIROMICS). Comparison of spatially matched airways reveals thinner airway walls in COPD. *Thorax.* 2014; 69:987-96.
38. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, et al. The COPDGene Investigators. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology.* 2011; 261:274-82.
39. Yablonskiy DA, Sukstanskii AL, Woods JC, et al. Quantification of lung microstructure with hyperpolarized ³He diffusion MRI. *J Appl Physiol.* 2009; 107:1258-65.
40. Narayanan M, Owers-Bradley J, Beardsmore CS, et al. Alveolarization continues during childhood and adolescence: new evidence from helium-3 magnetic resonance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185:186-91.

Адрес за кореспонденция:

*Радостина Чернева
СБАЛББ „Света София”
Ул. Хан Пресиян 19
1431 София
тел. 0885129402
e-mail: cherneva_radost@yahoo.com*

Address for correspondence:

*Radostina Cherneva
SHATPD "Sv. Sofia"
19 Han Presian
Bg – 1431 Sofia
tel. +359 885129402
e-mail: cherneva_radost@yahoo.com*

ТЮТЮНОПУШЕНЕ, ХРОНИЧЕН БРОНХИТ, ХРОНИЧНА ОБСТРУКТИВНА БЕЛОДРОБНА БОЛЕСТ – СЪВРЕМЕННИ ПРЕДСТАВИ И НЕРЕШЕНИ ПРОБЛЕМИ

Р. Чернева¹, Ж. Чернева², В. Юрукова¹, Д. Костадинов¹, Р. Петков¹

¹Специализирана болница за активно лечение на белодробни болести „Св. София“ – София

²Кардиологична клиника, Медицински институт на МВР – София

Резюме. Хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) е често заболяване, свързано със значителни здравни ресурси, намалена дееспособност и качество на живот. В рамките на последните десет години тя бележи нарастваща смъртност, като през 2020 г. се очаква да достигне трето място след исхемичната и сърдечно-съдовата болест. Въпреки множеството проучвания, посветени на връзката тютюнопушене – хроничен бронхит – хронична обструктивна белодробна болест, все още липсват достатъчно данни за оценка на риска от появата ѝ. Честотата на заболяването също е неясна поради прилагането на различни диагностични методи, както и поради изследването ѝ сред различни възрастови групи. Хетерогенността на ХОББ, бавното развитие, липсата на познания относно патофизиологичните механизми на свързаните с тютюнопушенето заболявания са причина тя дълго време да остава неразпозната. Около 60-85% от пациентите с лека/умерена ХОББ не са диагностицирани.

Ключови думи: тютюнопушене, хроничен бронхит, хронична обструктивна белодробна болест, социална значимост

SMOKING, CHRONIC BRONCHITIS, CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE – CONTEMPORARY ASPECTS AND UNRESOLVED ISSUES

R. Cherneva¹, Zh. Cherneva², V. Youroukova¹, D. Kostadinov¹, R. Petkov¹

¹Clinic for Active Treatment of Respiratory Diseases “Sv. Sofia” – Sofia

²Clinic of Cardiology, Medical Institute of the Ministry of Internal Affairs – Sofia

Abstract. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common disease, associated with significant health burden, physical disability and diminished health quality of life. During the last decade COPD mortality steadily increases and is expected to take the third rank place by 2020, following ischemic and cardio-vascular mortality. Despite the presence of large cross-sectional studies, exploring the relation smoking – chronic bronchitis – chronic obstructive pulmonary disease, there is still a lack of proper risk assessment for the COPD emergence. The COPD prevalence is also elusive, because of the different diagnostic approaches and the diverse age distribution among the study cohorts. The heterogeneous nature of COPD, its slow progression, the absence of data regarding the pathophysiological mechanisms of smoking related diseases are among the reasons for its underdiagnosis. Approximately 60-85% of the patients with mild/moderate COPD remain underdiagnosed.

Key words: smoking, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, social consequences

СОЦИАЛНА ЗНАЧИМОСТ НА СВЪРЗАНИТЕ С ТЮТЮНОПУШЕНЕТО ЗАБОЛЯВАНИЯ

По данни на Световната здравна организация броят на пушачите към 2005 г. е 1.1 млрд. (от тях 29% са под 15-годишна възраст; около

47% са мъжете; жените са около 12% (1). Очаква се броят им да нарасне до 1.6 млрд. към 2025 г., а с това и честотата на свързаните с тютюнопушенето заболявания. Тютюнопушенето е основната причина за болестите на

дихателната система, сърдечно-съдовите и различни видове онкологични заболявания (2). То е причина за 19% от общата смъртност, като последните епидемиологични данни разкриват, че е водещо сред сърдечно-съдовите инциденти – 1.69 млн. годишно хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) – 0.97 млн. годишно и рака на белите дробове – 0.85 млн. (3, 4).

Тютюнопушенето остава основна причина за развитието на хронични заболявания на дихателната система, в това число и ХОББ. Свързаните с цигарения дим белодробни заболявания протичат тласъчно, с чести инфекциозни усложнения, хоспитализации, влошено качество на живот, намалена физическа дееспособност и повишени здравни разходи (5-9). По данни на Американската здравна организация около 30 млрд. годишно се отделят за хоспитализации и лечение на остри респираторни заболявания сред пушачите (10). Относителният дял на смъртността от тютюнопушене при ХОББ е 54% за мъжете между 30-69-годишна възраст; 52% за мъжете над 70 г. Според СЗО всяка година около 3 милиона по света умират в резултат на ХОББ. Честотата ѝ варира от 0.2% до 37%, а смъртността – от 3 до 111 на 100 000 население (11).

Хроничната обструктивна белодробна болест е сред основните обществени проблеми, защото се увеличава през последните 30-40 години, като през 2020 се очаква да бъде на пето място в света като здравен проблем и на трето като основна причина за смъртност (1). През следващите десетилетия в резултат на замърсяването на околната среда и застаряването на населението се предвижда допълнително нарастване на честотата на ХОББ (12). Наред с тази тенденция, сериозен проблем, свързан с епидемиологията на ХОББ, е високият риск от недиагностицирането, особено на леките и средни по тежест форми на болестта, където честотата на пациентите, които не се разпознават, в клиничната практика е между 60% и 85% (13, 14). Причина е хетерогенната клинична изява. Тя

се характеризира с възпалителни прояви от страна на дихателните пътища и белодробния паренхим, които се засилват по време на екзацербациите. В резултат от разлива на възпалителни медиатори от белите дробове при ХОББ възниква и системно възпаление, което допринася или влошава клиничния ход на редица придружаващи заболявания.

Съвременните представи за естествения ход на болестта дават основание за активното търсене на заболяването. Прогресивният ход на ХОББ, (форсираният експираторен обем за 1 сек (ФЕО1) обикновено намалява с времето) и системните последици от него налагат ранното му диагностициране. Разбирането на молекулните механизми в патогенезата на ХОББ опосредства превенцията и лечението на заболяването. Изучаването на естествената прогресия на белодробната обструкция, на причините за появата ѝ, кофакторите, които я съпътстват или ускоряват, както и съвременните концепции, че процесите започват още в ранните етапи, са от съществено значение (15).

ХРОНИЧЕН БРОНХИТ И ТЮТЮНОПУШЕНЕ

Хроничният бронхит се определя традиционно като наличие на кашлица и хракки за поне 3 месеца на годината в рамките на две последователни години (16). Той засяга 22% от непушачите и 14-74% от пациентите с хронична обструктивна белодробна болест (17). Хроничният бронхит се асоциира с по-голяма честота на екзацербациите, по-чести хоспитализации, както и с влошено качество на живот, по-бърз спад на белодробната функция и по-голяма смъртност (5-9). По определение той е хронично състояние, но е неясно доколко е необратимо. Дългосрочните проследявания на кашлицата и експекторацията при пушачи са сравнително малко на брой, а по-старите литературни данни показват подобрене на белодробните показатели след прекратяване на пушенето, но не анализират връзката на хроничния бронхит с динамиката на белодробната функция (18-20). При

някои пушачи хроничният бронхит изчезва, а при други се появява с времето, като връзката между спада на белодробната функция (ФЕО1) и промяната в хода на хроничния бронхит не е изяснена.

Рисковите фактори за хроничен бронхит включват тютюнопушене, професионални вредности, гастроезофагеална рефлуксна болест. Най-добре проучена е връзката между тютюнопушенето и хроничния бронхит. Като се има предвид силата на тази връзка, възможно е прекратяването на пушенето в действителност да доведе до изчезването на хроничния бронхит. Това обаче не е анализирано систематично в големи кохорти от пациенти.

Kim et al. изследват 1775 пациенти с нормална изходна спирометрия, както и пациенти с ХОББ ГОЛД I –IV стадий, в рамките на Genetic Epidemiology of COPD (COPDGene) проучването (21). Те определят връзката между тютюнопушене, хроничен бронхит, симптоми и дългосрочни последици спрямо белодробната функция. Пациентите са били разпитани за симптоми на хроничен бронхит в началото на проследяването и 5 години по-късно. Участниците са разделени на 4 групи: такива без персистиращ бронхит (липсва в началото и 5 години по-късно); отшумял бронхит (наличен в началото и липсващ 5 години по-късно); новодиагностициран (липсва в началото и се появява 5 години по-късно); персистиращ хроничен бронхит (има го в началото и 5 години след това). Анализиран са белодробните симптоми, качеството на живот, екзацербациите, белодробните показатели, резултатите от 6-минутния тест с вървене. В сравнение с пациентите без хроничен бронхит, тези с персистиращ в по-голям процент са активни пушачи (53.4%). Пациентите с новодиагностициран бронхит в повечето случаи са възстановили пушенето (6.6%) или не са го преустановявали (45.6%), докато пациентите с отшумял бронхит са прекратили пушенето (23.5%). В сравнение с групата без персистиращ хроничен бронхит останалите участници са с по-ниски резултати от 6-ми-

нутния тест с вървене, по-лоша белодробна функция, по-голяма честота на екзацербации и по-лоши белодробни симптоми. Резултатите от въпросниците Modified Medical Research Council dyspnea и St. George's Respiratory Questionnaire са се влошили при пациентите с новопоявил се бронхит и са се подобрили при тези с овладян бронхит. Логистичният регресионен анализ показва, че прекратяването на пушенето е свързано с отношение на шансовете 4.28 (95% ДИ – 2.68-6.84) за отшумяване на бронхита, докато възстановяването му води до отношение на шансовете 4.58 (95% ДИ – 2.00-10.47) за появата му. Персистиращото пушене носи риск, съответно 2.62 (95% ДИ, 1.67-4.09) и 5.76 (95% ДИ, 3.70-8.98), за развитие на новопоявил се хроничен бронхит или за персистиране на вече съществуващ. Kim et al. доказват, че преустановяването на пушенето намалява изявата на хроничен бронхит, а продължаването или възобновяването му води до персистиране или възобновяване на симптомите. При пациенти с ХОББ персистиращият хроничен бронхит води до повече екзацербации, по-лошо качество на живот, по-бърз спад на белодробната функция, както и повече белодробни симптоми (21). Авторите установяват, че хроничният бронхит варира с времето при настоящи и бивши пушачи, със/без хронична белодробна обструкция. Тези с хроничен бронхит са с по-лоша белодробна функция, по-ниски резултати от 6-минутния тест, по-голяма честота на екзацербациите, по-голям скор на скалата за тревожност и депресия (HADS), както и по-лош BODE скор в сравнение с пациентите, при които няма хроничен бронхит. Диспнея-скалата е еднакво лоша при пациентите с новопоявил се хроничен бронхит и при тези с персистиращ; САТ скорът, качеството на живот и честотата на нощните оплаквания прогресивно се влошават (най-малко 2 пъти) от новодиагностицирания към персистиращ бронхит; и обратно – подобряват се при тези, при които хроничният бронхит е овладян.

Множество проучвания потвърждават връзката тютюнопушене–хроничен бронхит, независимо от това дали е асоцииран, или не с ХОББ. Във фаза 1 на COPD Gene Study е установено, че настоящите пушачи с ХОББ имат 3.53 по-висок риск за развитие на хроничен бронхит (9). В 30-годишно проспективно проучване Pelkonen описва хроничен бронхит при 42% от настоящите пушачи, независимо от ограничението на въздухопотока (22). Метаанализ на 121 изследвания показва, че тютюнопушенето води до относителен риск 3.41 за развитие на хроничен бронхит (23).

Чрез прилагането на 24-часово мониториране на кашлицата при пациенти със/без ХОББ, Sumner et al. установяват най-голяма честота на кашлица сред настоящите пушачи, последвани от бившите с ХОББ, както и от здрави настоящи пушачи (24). В това изследване честотата на кашлицата се асоциира с тютюнопушенето, количеството отделени храчки и броя пакетогодини. Две бронхоскопски проучвания при пушачи със и без обструкция на дихателните пътища доказват по-голямо количество муцин в бронхиалните жлези при пушачите с хроничен бронхит (25, 26).

Kim et al. подкрепят концепцията, че за разлика от емфизема, който се характеризира с необратима загуба на белодробна тъкан, много от патологичните промени при хроничен бронхит са обратими до известна степен (27). Предходни кохортни проучвания не са анализирали тази връзка, а данните от срезови изследвания са противоречиви. В споменатия вече метаанализ (23), който не е насочен към установяване на този проблем, относителният риск за развитие на хроничен бронхит при бивши пушачи е по-малък в сравнение с този при настоящи пушачи, но не е по-малък от 1 (относителен риск 1.63; 95% CI, 1.50-1.78). Преустановяването на пушенето показва подобряване на функцията на малките дихателни пътища при пушачи без обструкция, както и намаляване на възпалението в тях. Проучване, при което са анализирани тъканни проби от пациенти с ХОББ, показва, че при дългосрочни бивши пушачи,

които са преустановили тютюнопушенето (> 3.5 г.), площта на бронхиалните гоблетови клетки намалява в сравнение с настоящите пушачи (28). Липсата на разлика в експресията на рецептора на епидермален растежен фактор между групите на това проучване обаче показва, че прекратяването на тютюнопушенето не води до спиране на процесите, които стимулират мукусната продукция. В действителност Kim et al. установяват, че пациентите, при които са овладени проявите на хроничен бронхит, са в повечето случаи бивши пушачи (23.5%). Прекратяване на пушенето е налице и при 8.9% от пациентите с персистиращ и при 8.8% от тези с новопоявил се бронхит, което се дължи или на персистиращо възпаление, или на допълнителни рискови фактори. Въпреки че по-голямата част от пациентите, които са възобновили пушенето, са с новопоявил се бронхит, те са само 6.6%, което дава основание да се счита, че има и други рискови фактори. Фактът, че пациентите с хроничен бронхит са с по-лоша белодробна функция в сравнение с тези без персистиращ бронхит, потвърждава данните, че динамиката на белодробната функция е независима от хроничния бронхит (9). Промяната в белодробните показатели не се различава съществено между пациентите с хроничен бронхит, новодиагностициран или персистиращ такъв, което показва, че за разлика от негативните последствия (влошено качество на живот, неблагоприятна прогноза), свързани с хроничния бронхит, развитието и овладяването му не са директно свързани с намалената белодробна функция. Kim et al. не установяват значима разлика в белодробния функционален спад в нито една от трите групи пациенти с хроничен бронхит; намаляването на ФЕО 1 е по-голямо сред пушачи, както е описано и от други изследователи (29). Данните на Kim et al. потвърждават тези от Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Study, където не се установява допълнителен спад на белодробната функция, свързан с наличието на хроничен бронхит. Резултатите

им обаче са в противоречие с тези на други автори, които описват ускорен спад на белодробните показатели при хроничен бронхит (30-32). Това може да се дължи на недостатъчна продължителност на проследяването; на разликата в критериите за хроничен бронхит; на малкия брой пациенти.

В обобщение, Kim et al. доказват, че хроничният бронхит не е непременно хронично състояние, а варира с времето, като основен фактор за това е тютюнопушенето. Продължаването или възстановяването на пушенето увеличава риска от възобновяването на хроничния бронхит. Пациентите с хроничен бронхит са с повече симптоми, с по-лоша прогноза в сравнение с тези без данни за хроничен бронхит, като най-голям спад в качеството на живот, и най-голяма степен на влошаване на симптомите е налице при пациентите с новопоявил се бронхит. Фактът, че хроничният бронхит може да бъде повлиян, подчертава необходимостта от разкриване на потенциалните механизми на свързаните с тютюнопушенето заболявания.

ВЪЗРАСТТА КАТО КЛЮЧОВ ФАКТОР ВЪВ ВРЪЗКАТА ТЮТЮНОПУШЕНЕ – ХРОНИЧЕН БРОНХИТ – ФУНКЦИОНАЛНА БЕЛОДРОБНА ЗАГУБА

Хроничната мукозна хиперсекреция (ХМХ), известна още като хроничен бронхит, е общ симптом сред пушачите, който се възприема като фактор, предразполагащ за развитието на ХОББ (6, 31). Въпреки че в патогенезата на ХОББ значимо влияние могат да окажат поведенчески, генетични и външни фактори, повечето лонгитудинални проучвания по отношение на симптомите не са били достатъчно дълги и следователно не са могли да оценят връзката между ХМХ, тютюнопушенето и развитието на хронична белодробна обструкция. Определянето на тази зависимост, както и значението на ХМХ за спада на белодробната функция и за развитието на ХОББ на по-късен етап от живота, би допринесло за утвърждаване ефективността от прекратяване на тютюнопушенето, би подпомогнало

ранното диагностициране и разработването на нови подходи за лечение.

Някои проучвания определят ХМХ като хронично отделяне на храчки (33-35), докато според други към нея се включва комбинацията от кашлица и отделяне на храчки (36). Само няколко проучвания са сравнили клиничната връзка между хроничната кашлица и хроничното отделяне на храчки, както и комбинацията им, което значително затруднява интерпретацията на резултатите (37).

Allinson et al. използват данните от проучването Medical Research Council (MRC) National Survey of Health and Development (NSHD). В рамките на тази кохорта пациенти те определят следните закономерности: 1) връзка между ХМХ и тютюнопушенето с времето; 2) до каква степен симптомите през отделните етапи от живота могат да се ползват за предиктори за развитие на ХОББ в по-късен етап; 3) дали продължителността на ХМХ е показател за спадане на ФЕО1, независимо от тютюнопушенето (38). Allinson et al. показват за първи път, че пушенето на средна възраст е период, през който ХМХ се появява сред голяма част от изследваните лица. През този период симптомите могат да разграничат тези пациенти, които са с по-голям риск за ограничение на въздухопотока в началото на 60-те години. В допълнение на това изследването показва, че ХМХ има динамичен ход. Прекратяването на тютюнопушенето през която и да е възраст намалява или прекратява развитието на ХМХ. Авторите показват, че колкото по-дълго трае ХМХ, толкова по-бързо спада ФЕО1. Добре известен е и фактът, че ХМХ се свързва с индуцираните от тютюнопушенето белодробни заболявания, но как точно се развива ХМХ и каква е връзката с изхода от тези заболявания, остава неясно. NSHD е първото проучване, което позволява проспективно проследяване на развитието на симптомите, като се прилага валидиран въпросник за толкова дълъг период от живота в рамките на ре-

презентативна популационна извадка на национално ниво. За разлика от останалите лонгитудинални проучвания, при тази извадка са включени както мъже, така и жени от различни населени места. Участниците са включени в сравнително ранен етап – от момента на раждането им (през една и съща седмица на месец март 1946), което позволява валидирането на данните и преодолява опорочаването на резултатите от гледна точка на критериите за включване на симптоматични пациенти, или от неравномерното разпределение по отношение на възрастовата характеристика. Allinson et al. показват, че е налице връзка между симптомите и тютюнопушенето с възрастта. За разлика от постоянното и относително малко количество на ХМХ, което се наблюдава сред непушачи, ХМХ сред пушачите нараства значимо между 36 и 43 години, като прогресира допълнително между 53 и 60-64 г. Нарастването на симптомите, което се наблюдава сред пушачите на средна възраст, не може да се обясни само с нарастване на честотата на тютюнопушенето, тъй като тя достига до определено плато около 36-43 години, след което постепенно намалява. Тези резултати отразяват по-висока чувствителност спрямо ефектите от активното тютюнопушене на средна възраст, което вероятно е израз на нарастващия физиологичен отговор в хода на стареенето (39, 40) и/или разкрива податливост спрямо ефекта от тютюнопушене след определен период на акумулиране. Степента, до която асоциираните с тютюнопушенето симптоми предсказват развитието на ХОББ в бъдеще, чрез разкриването на ограничение на въздухопотока, дълго е била обект на дебати. Според данните на Allinson et al. с възрастта се наблюдава вариране на симптомите. За разлика от респираторните оплаквания на 20-25-годишна възраст, наличието на симптоми на 36-43 години отличава активните пушачи с висок риск за развитие на ограничение на въздухопотока в началото на 60-те години. Тези данни, както и на-

растването на честотата на симптомите сред пушачите на средна възраст могат да са ранна фаза от развитието на ХОББ. Заедно с останалите симптоми авторите показват, че ХМХ симптомите имат динамичен ход. Преустановяването на тютюнопушенето по-често води до изчезване или намаляване на оплакванията от долните дихателни пътища в сравнение с пушачите, които продължават да пушат (41, 42). Авторите показват, че честотата на симптомите всъщност достига до изходно ниво, близко до това на непушачите. Само 50% от пациентите на 60-64 години съобщават за ХМХ в активна възраст. Очевидната нестабилност на ХМХ през отделните възрастови етапи подсказва необходимостта от преоценяване на проучванията, които характеризират ХМХ на по-късен етап от живота или само еднократно. Например пациентите, които на пръв поглед нямат ХМХ през по-късен етап от живота, но имат ограничаване на въздухопотока, може да са били симптомни през по-ранна фаза. С напредването на възрастта по-голяма част от изследваните пациенти навлизат в стадий на клинична ремисия, а времето (рискът) за развитие на белодробна обструкция намалява.

Тези данни са сходни с изследването на Guerra et al. (6). В него се проследява белодробната функция на 1412 пациенти с данни за хронична кашлица и експекторация в продължение на 20 години, като се установява, че хроничният бронхит увеличава над 2 пъти риска за развитие на белодробна обструкция само при лица под 50 години. De Marco et al. (31) описват подобни резултати в хода на 9-годишно проследяване. Според тях лицата между 20 и 45 г. с данни за хронична продуктивна кашлица са с два пъти по-висок риск от развитие на ХОББ. Lindberg et al. (33) потвърждават тези твърдения, като описват, че е налице нарастване с 46% на риска за развитие на ХОББ при симптомни пациенти на средна възраст. Allinson et al. доказват, че симптомите на по-късен етап от живота не разкриват паци-

ентите, които са с по-голяма вероятност от развитие на ограничение на въздухопотока на 60-64 години в сравнение с наличието на симптоми в по-млада възраст (38).

Въпреки че някои изследователи предполагат, че връзка между ХМХ и негативните последствия от нея е най-добре изявена при лицата с персистираща ХМХ (7, 31), Allinson et al. за първи път доказват, че колкото по-дълга е ХМХ, толкова по-бърз е спадът на ФЕО1, дори като се вземе предвид тютюнопушенето. Преустановяването на тютюнопушенето може да намали белодробното възпаление, но персистирането на ХМХ след това доказва наличието на персистиращо възпаление на дихателните пътища (43). Проучванията в тази насока обаче са малки по размер и продължителност. Техните резултати вероятно показват засилено възпаление на белодробната тъкан и активно белодробно заболяване. Хипотетично динамиката на ХМХ, която Allinson et al., описват, вероятно отразява променящата се активност на белодробното заболяване или е израз на влиянието на околната среда и/или на променения физиологичен отговор спрямо вредната нокса. Установяването на връзката ХМХ/ограничение на въздухопотока (26) и как ХМХ оказва влияние върху развитието, персистирането и изчезването на дихателната обструкция може да доведе до откриването на нови маркери за терапевтично поведение. Allinson et al. описват, че намаляването на ФЕО1 е най-голямо за тези, които имат кашлица и експекторация едновременно. Наличието на различни данни относно връзката симптоми/спад на ФЕО1 се дължи на различните комплекси от симптоми, които се имат предвид при анализирането на връзката им с динамиката на ФЕО1, тъй като при част от изследванията за ХМХ се приема наличието на продуктивна кашлица, докато при други – само наличието на

кашлица. Хроничната кашлица и хроничната продуктивна кашлица могат да бъдат различни физиологични отговори към тютюневия дим и тяхното комбиниране, което се асоциира с по-висока смъртност (37), може да представлява по-интензивен отговор спрямо тютюнопушенето. По-малко от половината от тези, които имат хронична кашлица или хронична продуктивна кашлица по време на това изследване, заявяват, че имат и двата симптома едновременно. Следователно, въпреки че определението за ХМХ (хронична продуктивна кашлица) е насочено към откриването на лицата, които са особено чувствителни към цигарен дим, то поставя значим брой пушачи с хронични симптоми недиагностицирани и неанализирани в клиничните проучвания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На средна възраст честотата на ХМХ нараства при пушачи, като е налице връзка между симптомите и последващото развитие на ограничение на въздухопотока. Тези промени могат да се приемат като потенциална ранна изява на ХОББ. Нарастването на честотата на хроничните белодробни симптоми при пушачите намалява или изчезва при прекратяване на вредния навик, независимо от възрастта, през която това става реално. През живота ХМХ може да изчезва и отново да се появява, като ходът на ХМХ отразява активността на заболяването на дихателните пътища и може да бъде маркер за развитие на ХОББ. Необходимо е разширяване на познанията за патофизиологията на свързаните с тютюнопушенето заболявания на дихателните пътища с цел ранното им откриване и интервенция. Нужни са лонгитудинални проучвания на възпалителните и физиологичните характеристики при отделните хронични симптоми сред пушачите особено в ранен етап от живота им.

Библиография

1. The World Bank. Curbing the Epidemic: Governments and the Economics of Tobacco Control. Washington, TheWorld Bank, Available at www.worldbank.org/tobacco/reports.asp. Date last updated: 2016.
2. Murin S, Bilello KS, Matthay R. Other smoking-affected pulmonary diseases. *Clin Chest Med* 2000; 21: 121-137.
3. US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General, 2004. www.cdc.gov/tobacco/sgr/sgr_2004/index.htm. Date last accessed: November 28, 2006.
4. Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet* 2003; 362: 847-852.
5. Burgel PR. Chronic cough and sputum production: a clinical COPD phenotype? *Eur Respir J* 2012;40:4-6.
6. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, et al. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax* 2009;64:894-900.
7. Vestbo J, Prescott E, Lange P. Copenhagen City Heart Study Group. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1530-1535.
8. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. *Eur Respir J* 1995;8:1333-1337.
9. Kim V, Davey A, Comellas AP, et al. COPD Gene Investigators. Clinical and computed tomographic predictors of chronic bronchitis in COPD: a cross sectional analysis of the COPD Gene study. *Respir Res* 2014;15:52.
10. Strassels SA, Smith DH, Sullivan SD, et al. The e-costs of treating COPD in the United States. *Chest*. 2001;119(2):344-352.
11. Rycroft CE, Heyes A, Lanza L, et al. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:457-494.
12. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):347-365.
13. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64:863-868.
14. Hvidsten SC, Storesund L, Wentzel-Larsen T, et al. Prevalence and predictors of undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease in a Norwegian adult general population. *Clin Respir J*. 2010;4(1):13-21.
15. Agustí A, Celli B. Natural history of COPD: gaps and opportunities. *ERJ Open Res*. 2017; 3(4): 00117-2017.
16. Ferris BG. Epidemiology Standardization Project (American Thoracic Society). *Am Rev Respir Dis* 1978;118:1-120.
17. Kim V, Criner GJ. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:228-237.
18. Buist AS, Sexton GJ, Nagy JM, et al. The effect of smoking cessation and modification on lung function. *Am Rev Respir Dis* 1976;114:115-122.
19. Buist AS, Nagy JM, Sexton GJ. The effect of smoking cessation on pulmonary function: a 30-month follow-up of two smoking cessation clinics. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:953-957.
20. Swan GE, Hodgkin JE, Roby T, et al. Reversibility of airways injury over a 12-month period following smoking cessation. *Chest* 1992;101:607-612.
21. Kim V, Zhao H, Boriek AM, et al. COPD Gene Investigators. Persistent and Newly Developed Chronic Bronchitis Are Associated with Worse Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(7):1016-25.
22. Pelkonen M, Notkola IL, Nissinen A, et al. Thirty-year cumulative incidence of chronic bronchitis and COPD in relation to 30-year pulmonary function and 40-year mortality: a follow-up in middle-aged rural men. *Chest* 2006;130:1129-1137.
23. Forey BA, Thornton AJ, Lee PN. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating smoking to COPD, chronic bronchitis and emphysema. *BMC Pulm Med* 2011;11:36.
24. Sumner H, Woodcock A, Kolsum U, et al. Predictors of objective cough frequency in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1287-1298.
25. Innes AL, Woodruff PG, Ferrando RE, et al. Epithelial mucin stores are increased in the large airways of smokers with airflow obstruction. *Chest* 2006;130:1102-1108.
26. Kim V, Oros M, Durra H, et al. Chronic bronchitis and current smoking are associated with more goblet cells in moderate to severe COPD and smokers without airflow obstruction. *PLoS One* 2015;10:943-949.
27. Gross NJ. Chronic obstructive pulmonary disease: current concepts and therapeutic approaches. *Chest* 1990;97:19-23.
28. Lapperre TS, Sont JK, van Schadewijk A, et al. GLUCOLD Study Group. Smoking cessation and bronchial epithelial remodelling in COPD: a cross-sectional study. *Respir Res* 2007;8:85-94.
29. Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, et al. Lung Health Study Research Group. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease: the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:381-390.
30. Sherman CB, Xu X, Speizer FE, et al. Longitudinal lung function decline in subjects with respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:855-859.

31. de Marco R, Accordini S, Cerveri I et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:32-39.
32. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, et al. ECLIPSE Investigators. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011;365:1184-1192.
33. Lindberg A, Jonsson AC, Ronmark E, et al. Ten-year cumulative incidence of COPD and risk factors for incident disease in a symptomatic cohort. *Chest* 2005;127:1544-1552.
34. Rose GA, Blackburn H. Cardiovascular survey methods. *Monogr Ser World Health Organ* 1968;56:84-95.
35. Cotes JE. Medical Research Council Questionnaire on Respiratory Symptoms. *Lancet* 1987;2:1028-1034.
36. de Oca MM, Halbert RJ, Lopez MV, et al. The chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study. *Eur Respir J* 2012;40:28-36.
37. Putcha N, Drummond MB, Connett JE, et al. Chronic productive cough is associated with death in smokers with early COPD. *COPD* 2014;11:451-458.
38. Allinson J, Hardy R, Donaldson G, et al. The Presence of Chronic Mucus Hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. *Am J Respir Crit Care Med* 2016(193); 662-672.
39. Gould NS, Min E, Gauthier S, et al. Aging adversely affects the cigarette smoke-induced glutathione adaptive response in the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1114-1122.
40. Rojas M, Mora AL. Age and smoke: a risky combination. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:423-424.
41. Brown CA, Crombie IK, Smith WC, et al. The impact of quitting smoking on symptoms of chronic bronchitis: results of the Scottish Heart Health Study. *Thorax* 1991;46:112-116.
42. Kanner RE, Connett JE, Williams DE, et al. Effects of randomized assignment to a smoking cessation intervention and changes in smoking habits on respiratory symptoms in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease: the Lung Health Study. *Am J Med* 1999;106:410-416.
43. Willemse BW, ten Hacken NH, Rutgers B, et al. Effect of 1-year smoking cessation on airway inflammation in COPD and asymptomatic smokers. *Eur Respir J* 2005;26:835-845.

Адрес за кореспонденция:

Радостина Чернева
СБАЛББ „Света София“
Ул. Хан Пресиян 19
1431 София
тел. 0885129402
e-mail: cherneva_radost@yahoo.com

Address for correspondence:

Radostina Cherneva
SHATPD "Sv. Sofia"
19 Han Presian
Bg – 1431 Sofia
tel. +359 885129402
e-mail: cherneva_radost@yahoo.com

ТРУДНИ ДИАГНОЗИ В ЕНДОКРИНОЛОГИЧНАТА ПРАКТИКА: ПСЕВДО-КУШИНГ СИНДРОМ

А. Нанкова, А. Еленкова, С. Захариева

Катедра по ендокринология, Медицински университет – София

Резюме. Псевдо-Кушинг синдром (ПКС) включва състояния, изявяващи се със симптоми на хиперкортизолизъм, които не са резултат на органичен процес – тежка депресия, други афективни и хранителни разстройства, алкохолизъм, абстинентен синдром, значително изразено централно затлъстяване, лошо контролиран неинсулинозависим захарен диабет, стрес, синдром на поликистозните яйчници, хронично бъбречно заболяване, множествена склероза. Всички тези състояния са свързани с функционална хронична свръхсекреция на АСТН от нормални кортикотрофи, т.е. касае се за функционален АСТН-зависим хиперкортизолизъм, който претърпява обратно развитие при отстраняване на подлежащата причина. Ето защо познаването на изброените състояния и разграничаването между ПКС и истинския синдром на Кушинг е от първостепенно значение за терапевтичните стратегии.

Ключови думи: псевдо-Кушинг; хиперкортизолизъм; синдром на Кушинг; глюкокортикоиди

ENDOCRINE CONDITIONS DIFFICULT TO DIAGNOSE: PSEUDO-CUSHING STATES

A. Nankova, A. Elenkova, A. Zaharieva

Department of Endocrinology, Medical University – Sofia

Abstract. Pseudo-Cushing's Syndrome (PCS) includes conditions that manifest with symptoms of hypercortisolism but are not the result of a neoplastic process: severe depression or other affective and eating disorders, alcoholism, withdrawal syndrome, central obesity, poorly controlled diabetes mellitus, stress, polycystic ovary syndrome, chronic kidney disease, multiple sclerosis. All these conditions are associated with functional chronic hypersecretion of ACTH by normal corticotrophs. Whatever its origin, this functional ACTH-dependent hypercortisolism is thought to resolve only if the underlying condition is effectively treated. Therefore, having in mind the listed conditions and distinguishing between PCS and the real Cushing's syndrome is essential for the choice of therapeutic strategies.

Key words: Pseudo-Cushing; hypercortisolism; Cushing's syndrome; glucocorticoids

ВЪВЕДЕНИЕ

Синдромът на Кушинг (СК) включва всички клинични прояви, свързани със свръхсекреция на кортизол или хроничен прием на медикаменти, които активират глюкокортикоидния рецептор. Ендогенният синдром на Кушинг е свързан с тумори, секретирани адренокортикотропен хормон (АСТН) (хипофизарни аденоми или невроендокринни тумори, секретирани АСТН) или кортизол (адренални аденоми и карциноми, макро- и

микронодуларна адренална хиперплазия), като оперативното отстраняване на конкретната лезия води до ремисия на хиперкортизолизма.

Псевдо-Кушинг синдром (ПКС) включва състояния, изявяващи се със симптоми на хиперкортизолизъм, които не са резултат на органичен процес, а са свързани с функционална хронична свръхсекреция на АСТН от нормални кортикотрофи. Една от възприетите хипотези е активиране на па-

равентрикуларните ядра на хипоталамуса от различни патологични процеси и повишена секреция на стимулаторите на АСТН – Corticotropin Releasing Hormone (CRH) и Arginine-Vasopressin (AVP), т.е. касае се за АСТН-зависим хиперкортизолизъм (1). В допълнение, при пациенти с метаболитен синдром се допуска локално повишена секреция на кортизол от мастната тъкан, без това да води до потискане на АСТН. При ПКС свръхсекрецията на кортизол е вторична на други състояния и отстраняването на суспектни хипофизни или адренални лезии не води до ремисия. Ето защо разграничаването между ПКС и истинския синдром на Кушинг е от първостепенно значение за терапевтичните стратегии.

Псевдо-Кушинг състоянията възникват в случаи на тежка депресия, други афективни и хранителни разстройства, алкохолизъм, абстинентен синдром, значително изразено централно затлъстяване, лошо контролиран неинсулинозависим захарен диабет, стрес, синдром на поликистозните яйчници, хронично бъбречно заболяване, множествена склероза (2). Без значение какъв е произходът, този тип функционален АСТН-зависим хиперкортизолизъм претърпява обратно развитие при отстраняване на подлежащата причина, което често се оказва предизвикателство за клинициста.

КЛИНИЧНА КАРТИНА

Клиничната картина на ПКС е разнообразна. При някои пациенти липсват симптоми, при други са налице един или няколко симптома, характерни за хиперкортизолизма. Централно затлъстяване, депресия, 3Д тип 2 и АХ със или без хипокалиемия и мускулна слабост биха могли да станат причина за поставяне на диагноза СК. Поради високото ниво на АСТН (като при АСТН-зависима форма на хиперкортизолизъм) е възможна появата на хиперандрогенизъм. При жени това може да затрудни диагнозата, тъй като клиничните белези, свързани с хиперандрогенизъм – акне, хирзутизъм, олиго-/аменорея, се срещат чес-

то и при жени с болест на Кушинг (БК). На практика симптомите, които разграничават пациентите с ПКС от тези с истински СК, са т.нар. „катаболни белези“, израз на класическите ефекти на глюкокортикоидния излишък върху прицелните органи, в частност – катаболният ефект върху белтъчната обмяна – изтъняване на кожата, проксимална миопатия, лесна капилярна чупливост, ранна остеопороза. Именно тези симптоми не са характерни за състоянията на ПКС и това е начин за диференцирането им от реалната БК. Сякаш терминът "псевдо" идва да покаже, че макар и да е налице реална кортизолова свръхсекреция, тя няма сигнификантна клинична значимост. Обобщеният хормонален профил на болните с ПКС включва повишено производство на кортизол, повишени базални нива на плазмения кортизол, нарушен циркаден ритъм, повишена екскреция на кортизол с урината и липса на потискане при експресен блокаж. Хормоналната характеристика на истинската болест на Кушинг е сходна, което прави трудна диагностиката за диференциране на двете състояния (3, 4, 5).

КЛИНИЧНИ СЪСТОЯНИЯ, ВОДЕЩИ ДО ХИПЕРКОРТИЗОЛИЗЪМ

1. Функционален хиперкортизолизъм – фенотип, който наподобява ендегенния СК

1.1. Заболявания от невропсихиатричния спектър

Много различни заболявания от невропсихиатричния спектър водят до картина на ПКС, основно значение сред които се отдава на следните: меланхолна депресия, обсессивно-компулсивно разстройство, шизофрения, паническо разстройство и др. Всички те са асоциирани с активирана хипоталамо-хипофизно-надбъбречна (ХХН) ос, основно от хипоталамусен произход. Клинични и експериментални проучвания доказват ролята на ексцесивната секреция на CRH и разрастването на CRH невроните в хипоталамуса. Предполага се, че именно тези нарушения играят централна роля в патогенезата на де-

пресията. Все повече проучвания доказват, че активирането на ХХН ос е не само епифеномен, който се наблюдава при различни състояния от психиатричния спектър, но и само по себе си е причина за различни симптоми, характерни за тези състояния, като например паметовите и когнитивните нарушения. От друга страна, повишената кортизолова секреция може да допринесе за развитието или задълбочаването на депресивните състояния при уязвими индивиди. Различни проучвания доказват, че именно при тези заболявания се достигат най-високи стойности на свободния уринен кортизол (СУК) – до 4 пъти над нормата (6). Двете състояния взаимно се потенцират и се формира порочен кръг, като понякога се оказва особено сложно поставянето на точната диагноза и определянето на първоизточника.

Многобройни изследвания върху депресивни пациенти са доказали следните механизми за повишените кортизолови нива: 1. Повишени пулсове на секреция на АСТН и кортизол; 2. Повишени нива на CRH в цереброспиналния ликвор; 3. Повишен брой CRH-секретиращи неврони в лимбичната система; 4. Downregulation на CRH-рецептори във фронталния кортекс вследствие на повишената концентрация на CRH.

Интересен факт е, че не всички разновидности на депресията се характеризират с еднотипни отклонения на ХХН ос. Например психотичната депресия по правило протича с изравнен кортизолов ритъм и като цяло – потиснати кортизолови нива (7, 8). Изменения могат да настъпят също така с времето, като при голяма давност на заболяването при хронично рецидивираща депресия може да се достигне до понижен отговор на кортизола дори и при състояния на стрес (9).

Други фактори, имащи безспорно влияние върху ХХН параметри, са психоактивните медикаменти. Доказано е, че приемът на лекарства от групите на блокери на обратното захващане на серотонина (SSRI), както и някои антиконвулсанти (напр. карбамазепин), се отразява на стойностите на СУК и

отговора на експресния блокаж с дексаметазон [10]. Използвайки тази пряка зависимост между хиперактивираната ХХН ос и депресията, много учени са провели редица експерименти за лечение на голям депресивен епизод с хипофизно и адренално насочени медикаменти. Резултатите като цяло са обещаващи, но засега е ограничено приложението им в рутинната практика. От друга страна, когато се отнася за доказани кортизол-индуцирани психиатрични нарушения, т.е. първичното е ендегенен СК, безспорно оперативното отстраняване на съответната лезия води до излекуване и на психиатричното заболяване.

1.2. Алкохолизъм

Алкохолът има множество ефекти върху ендокринните функции, като от клинична гледна точка най-важният израз на тези ефекти са индуцираният от алкохола ПКС и синдромът на нечувствителност на ХХН ос. Механизмите на повлияване на ендокринната система са различни и могат да се проявяват при различни етапи на хронична алкохолна злоупотреба. Както при остро алкохолно натравяне (със стойности на етанола в кръвта над 30 mg/dl), така и в период на абстиненция, се наблюдава хиперфункция на хипоталамусните неврони, секретиращи CRH. От друга страна, индуцираните от алкохола променени активности на ензимите, метаболизиращи кортизола – повишена 11 β -HSD тип 1 активност и относителен дефицит на 11 β -HSD тип 2, могат да допринесат за повишените кортизолови нива.

Много от пациентите с ексцесивна алкохолна консумация имат различни симптоми на хиперкортизолизъм и обратно, пациенти със СК наподобяват фенотипно алкохолици. Състоянието на хроничен алкохолизъм като цяло води до периоди на хиперкортизолизъм, които по механизма на отрицателната обратна връзка потискат хипоталамусните неврони и водят до хипореактивност на хипофизарните клетки. Именно това е механизмът на понижен отговор на ХХН ос към различни хор-

монални (напр. Синактен) и нехормонални (стрес) (11, 12) стимули в периоди на абстиненция. Възстановяването на оста може да отнеме седмици до месеци (13). От патофизиологична гледна точка високите кортизолови нива играят роля в алкохол-свързаните когнитивни нарушения и малнутриция (14).

1.3. Метаболитен синдром (МС)

Връзката между кортизоловата секреция и метаболитния синдром е комплексна. От една страна, пациенти с класически ендегенен синдром на Кушинг се представят с характерни за метаболитния синдром симптоми, включващи центрипетално затлъстяване, артериална хипертония, въглехидратни нарушения до изявен диабет и дислипидемия. От друга страна, пациенти с МС, без истински СК, са с признаци на активирана ХХН ос. Повишен слюнчен кортизол в полунощ е характерен за захарен диабет тип 2, особено при възрастни пациенти, при които повишеният слюнчен кортизол корелира с тежестта на ЗД тип 2 и АХ (15, 16). Публикувани са проучвания, доказващи правопрпорционалната зависимост между стойността на серумния кортизол в полунощ и гликемията (17).

Съвременната хипотеза е, че за разлика от повечето състояния на ПКС, които се дължат на активиране на паравентрикуларните хипоталамусни ядра с резултат повишена секреция на CRH, при пациенти с метаболитен синдром основен механизъм за хиперкортизолизма е локалната продукция на кортизол от висцералната мастна тъкан (5).

Затлъстяването с типично централно пре-разпределение е един от най-характерните симптоми на СК. Глюкокортикоидите благоприятстват преадипоцитната диференциация и стимулират липолизата. ГК рецептор е с по-висока експресия във висцералната мастна тъкан, отколкото в подкожната, поради което не е изненадващо защо нарушения на ХХН ос се регистрират по-често при пациенти с централно затлъстяване. Едно от началните изменения при хиперкортизолизъм е повишен чернодробен клирънс на кортизола

от хепаталната 5- α -редуктаза при пациенти с централен обезитет, като ускореният метаболизъм на кортизола от своя страна води до компенсаторно повишена продукция на кортизол. Крайният резултат е подчертана реактивност на ХХН ос.

Друга причина за нарушения на ХХН ос при затлъстяване е променената функция на ензима 11 β -HSD, в частност чернодробната и мастнотъканната фракция на тип 1 изоензима. Този изоензим представлява конвертаза, която превръща кортизона в кортизол и се характеризира с по-голяма активност в оменталната, отколкото в подкожната мастна тъкан. Това води до интрацелуларен хиперкортизолизъм, което дава основание за лансиране на т.нар. концепция за "оментална болест на Кушинг". За това допринася и инсулиновата резистентност, която допълнително се потенцира от хиперкортизолизма. В последните години се провеждат проучвания върху терапевтичния ефект на инхибитори на ензима 11 β -HSD (тип 1 изоензима) при метаболитен синдром, но резултатите по отношение на асоциираните с ИТМ промени в серумния, слюнчения кортизол и СУК, са противоречиви.

1.4. Синдром на поликистозните яйчници (СПКЯ)

СПКЯ е хетерогенно състояние, характеризиращо се с ановулация, олиго-/аменорея, хирзутизъм, акне и разнообразни метаболитни нарушения – инсулинова резистентност, ЗД тип 2, затлъстяване, АХ. Очевидно симптомите на СПКЯ се припокриват с тези на СК, който може да бъде погрешно диагностициран и лекуван като СПКЯ (18, 19). На практика диагнозата СПКЯ трябва да бъде поставена след изключване на други причини, предизвикващи подобен симптомокомплекс (20).

Нарушенията на ХХН ос при СПКЯ са резултат от хиперсекреция на повечето (често всички) адренкортикални стероидни прекурсори, което води до ускорен метаболизъм на кортизола и неговите метаболити чрез 5-алфа и бета-редуктазите или фракциите

на 11 β -HSD. Стига се до повишена екскреция на кортизол, вследствие на което – повишена продукция и загуба на нормалния механизъм на обратна връзка с АСТН (21, 22). Освен това често асоциираното със СПКЯ затлъстяване само по себе си може да предизвика описаните по-горе изменения в кортизоловия метаболизъм.

1.5. Хронично бъбречно заболяване (ХБЗ)

Терминален стадий на хронично бъбречно заболяване винаги е асоцииран с отклонения в кортизоловата секреция, изравнен кортизолов ритъм и абнормни дексаметазон-супресионни тестове. Оказва се, че механизмът на тези промени не е само понижен бъбречен клирънс на кортизола, тъй като АСТН при тези пациенти е повишен (23). Очевидно се касае за активиране на ХХН ос от хипоталамусен произход. При диализни пациенти са повишени и стойностите на CRP, от което се стига до извода, че наличното състояние на хронично възпаление може да е подлежащата причина за активиране на стресови механизми в организма.

2. Функционален хиперкортизолизъм – фенотип, който не наподобява ендегенния СК

2.1. Роля на стреса, интензивните физически натоварвания, анорексията и други хранителни разстройства

Отговорът към стрес представлява приспособителен отговор на организма към реални или предполагаеми стресови фактори (24). Основни участници в отговора към стрес са CRH и locus ceruleus – нореpineфрин/автономната (LC/NE) нервна система. Техните периферни отдели са ХХН ос и крайните отдели на автономната нервна система. Активирането на тези структури води до поведенчески и периферни промени, които целят подобряване на приспособителните способности на организма и увеличаване на шансовете му за оцеляване. При продължителна стимулация обаче настъпва дисфункция на регулаторните механизми, като крайният стадий на този процес е ригидна кортизолова секреция с ниски сутрешни стойности,

нарушен механизъм на обратната връзка с АСТН и потискане на растежния хормон и стероидните полови хормони, активиране на симпатиковата система. Именно такъв тип нарушения се наблюдава и при анорексия и други хранителни разстройства, интензивни физически натоварвания и др. Хиперкортизолизмът в случая няма клинично значение, тъй като тези пациенти нямат фенотип на СК, а и подлежащата диагноза не е трудна за доказване.

2.2. Множествена склероза

Пациентите с множествена склероза също са с активирана ХХН ос. Като вероятен механизъм се обсъждат повишените възпалителни показатели. Зони на демиелинизация в областта на хипоталамуса могат да бъдат посочени като причина за нарушения хипоталамусен контрол (25).

2.3. Обструктивна сънна апнея (ОСА)

Нарушеният циркаден ритъм и хипоксията, предизвикани от ОСА, от своя страна са асоциирани с по-високи кортизолови нива и усилен отговор на АСТН към CRH в сравнение с обезни пациенти без ОСА. Тези изменения са свързани с хипоксичното състояние, като е доказан благоприятният ефект на лечението с CPAP (26).

2.4. Бременност

Нивото на кортизола по време на бременност се повишава както за сметка на общия, така и за сметка на свободния (слюнчен, серумен и уринен) кортизол, особено по време на трети триместър (27). За разлика от повишаването на тоталния кортизол, което се дължи на високия кортизол-свързващ протеин (CBG) с напредването на бременността, при свободните фракции то е АСТН-медирано (28). Обсъждано е активирането на ХХН ос и повишени стойности на АСТН по няколко механизма: стимулиране от плацентарен CRH; висок прогестерон, който действа като антагонист на ГК рецептор; понижена чувствителност на механизма на отрицателната обратна връзка на кортизола с АСТН и не на последно място плацентарна продукция на АСТН (26). Освен това

CRH-свързващия протеин (CRHBP) също се повишава при бременни, като по този начин е до известна степен възпрепятствано действието на CRH върху майчината хипофиза.

ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА МЕЖДУ ПКС И ДРУГИ ФОРМИ ЗА АСТН-ЗАВИСИМ СК

Преди представяне на всички средства за диференциране на тези състояния е редно да се подчертае, че не съществува "златен стандарт" по отношение на дефиницията на ПКС. Yanovski et al. например дават следната дефиниция: "липса на клинични симптоми на тежък СК, запазване до известна степен на циркадните кортизолови вариации и липса на прогресия на лабораторните показатели, клиничните признаци и симптоми за период от поне 17 месеца". Други автори добавят и допълнителни критерии като "придружаващи състояния с известен ефект върху ХХН ос и нормален образ на хипоталамо-хипофизарната област". Независимо че вероятно тези определения са сред най-добрите, предложени до момента,

те имат редица неточности и не представят реалната картина.

Методите за диференциране, които се използват в практиката, са:

1. Клинична картина (липса на специфичните катаболни белези при пациенти с ПКС);
2. Лабораторни изследвания (класическите използвани базални стойности на хормоните и динамични тестове са представени в табл. 1);
3. Образни изследвания (несигурен критерий, като се има предвид, че около 40% от пациентите с БК нямат данни за хипофизен аденом, а при около 10% от пациентите с ПКС може да се наблюдава хипофизен инциденталом – несекретиращ микроаденом без клинично значение).

Правилното диференциране между ПКС и органичния СК е от изключителна важност най-вече поради различното поведение. От ключово значение е фактът, че премахването на причината, довела до ПКС, е единственият ефикасен метод за неговото излекуване. Именно затова описаните състояния трябва да се познават и да се мисли за тях в диференциалната диагноза на АСТН-зависимия хиперкортизолизъм.

Таблица 1. Типични отговори на кортизол и АСТН на различни функционални тестове при ПКС и истински АСТН-зависим СК

	СУК	Базално АСТН	Кортизол серум 24 ч	Експресен блокаж	CRH	CRH – дексаметазон	Дезмопресин
Здрави	N	N	N	N	+	–	–
БК	↑ до ↑↑↑	N / ↑	↑↑	↑	++	++	+ / -
ЕАКТХ	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	–	+++	+ / -
ПКС	N до ↑	N	↑	↑	–	– ^a	– ^b

Легенда: БК – Болест на Кушинг; ЕАСТН – ектопичен АСТН синдром; ПКС – псевдо-Кушинг синдром. ^a Използваният праг за ниво на кортизол е > 38 nmol/l 15 минути след инжекция с CRH (29); ^b Използваният праг е ниво на АСТН > 6 pmol/L (29); ^c Има проучвания, които доказват, че ниво на серумен кортизол 24 ч > 256 nmol/L представлява по-сигурен метод от CRH – дексаметазон теста и от теста с дезмопресин за разграничаване на ПКС от истински СК

Библиография

1. Herman JP, McKlveen JM, Ghosal S et al. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. Compr Physiol 2016;6:603-21.
2. Янева М., А. Еленкова, К. Калинов, Г. Кирилов, С. Захаријева. Приложение на теста с Дезмопресин в клиничната практика. Ендокринология, 2006; XI; 1: 33-41,
3. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. Endocr Rev 1998;19:647-72.

4. Pecori Giraldi F, Ambrogio AG. Pseudo-cushing – a clinical challenge? *Front Horm Res* 2016; 46:1-14.
5. Findling JW, Raff H. Diagnosis of endocrine disease: differentiation of pathologic/neoplastic hypercortisolism (Cushing's syndrome) from physiologic/non-neoplastic hypercortisolism (formerly known as pseudo-Cushing's syndrome). *Eur J Endocrinol* 2017;176:R205-16.
6. Yanovski JA, Cutler Jr GB, Chrousos GP, Nieman LK. Corticotropin-releasing hormone stimulation following low-dose dexamethasone administration. A new test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *JAMA* 1993;269:2232-8.
7. Keller J, Flores B, Gomez et al. Cortisol circadian rhythm alterations in psychotic major depression. *Biol Psychiatry* 2005;60:275-281.
8. Arana GW, Baldessarini RJ, Ornstein M. The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry. Commentary and review. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:1193-1204.
9. O'Keane V, Frodl T, Dinan TG. A review of atypical depression in relation to the course of depression and changes in HPA axis organization. *Psychoneuroendocrinology* 2012;37:1589-1599.
10. Valassi E, Swearingen B, Lee H et al. Concomitant medications can confound interpretation of the combined dexamethasone-corticotropin releasing hormone test in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4851-4859.
11. Adinoff B, Krebaum SR, Chandler PA et al. Dissection of hypothalamic-pituitary-adrenal axis pathology in 1-month-abstinent alcohol-dependent men, part 1: adrenocortical and pituitary glucocorticoid responsiveness. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29:517-527.
12. Bernardy NC, King AC, Parsons OA, Lovullo WR. Altered cortisol response in sober alcoholics: an examination of contributing factors. *Alcohol* 1996;13:493-498.
13. Groote Veldman R, Meinders AE. On the mechanism of alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome. *Endocr Rev* 1996;17:262-268.
14. Leggio L, Malandrino N, Ferrulli A et al. Is cortisol involved in the alcohol-related fat mass impairment? A longitudinal clinical study. *Alcohol* 2009;44:211-215.
15. Hackett RA, Steptoe A, Kumari M. Association of diurnal patterns in salivary cortisol with type 2 diabetes in the Whitehall II study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:4625-31.
16. Liu H, Bravata DM, Cabaccon J et al. Elevated late-night salivary cortisol levels in elderly male type 2 diabetic veterans. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:642-9.
17. Bellastella G, Maiorino MI, De Bellis A et al. Serum but not salivary cortisol levels are influenced by daily glycemic oscillations in type 2 diabetes. *Endocrine* 2016;53:220-6.
18. Liao CC, Lin SY, Lin HW et al. Menstrual abnormalities in a woman with ACTH-dependent pituitary macroadenoma mimicking polycystic ovary syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2006;45:176-179.
19. Fegan PG, Sandeman DD, Krone N et al. Cushing's syndrome in women with polycystic ovaries and hyperandrogenism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:778-783.
20. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group: Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:41-47.
21. Invitti C, Pecori Giraldi F, Dubini A et al. Increased urinary free cortisol and decreased serum corticosteroid-binding globulin in polycystic ovary syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991;125:28-32.
22. Invitti C, De Martin M, Delitala G et al. Altered morning and night time pulsatile corticotropin and cortisol release in polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1998;47:143-148.
23. Raff H, Trivedi H. Circadian rhythm of salivary cortisol, plasma cortisol, and plasma ACTH in end-stage renal disease. *Endocr Connect* 2013;2:23-31.
24. Chrousos, G. P. The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuroendocrine and target tissue-related causes. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000, June, 24, Suppl 2, S50-55.
25. Huitinga I, Erkut ZA, van Buerden D, Swaab DF. The hypothalamo-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 2003;992:118-128.
26. Tamada D, Otsuki M, Kashine S et al. Obstructive sleep apnea syndrome causes a pseudo-Cushing's state in Japanese obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J*. 2013;60(12):1289-94.
27. Lindsay JR, Nieman LK. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment. *Endocr. Rev* 2005;26:775-799.
28. Carr BR, Parker CR, Jr., Madden JD et al. Maternal plasma adrenocorticotropin and cortisol relationships throughout human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:416-422.
29. Findling JW, Raff H. Diagnosis of endocrine disease: differentiation of pathologic/neoplastic hypercortisolism (Cushing's syndrome) from physiologic/non-neoplastic hypercortisolism (formerly known as pseudo-Cushing's syndrome). *Eur J Endocrinol* 2017;176:R205-16.

Адрес за кореспонденция:

д-р Анелия Нанкова
 УСБАЛЕ "Акад. Иван Пенчев"
 ул. "Здраве" № 2,
 1431 София, България
 e-mail: aninankova89@gmail.com

Corresponding address

Anelia Nankova, MD
 USHATE "Acad. Ivan Penchev"
 2 Zdrave Str.
 Bg – Sofia 1431
 e-mail: aninankova89@gmail.com

