

Съвременна Медицина

Modern
medicine

LXIII 2/2019



Съюз на българските медицински специалисти

2/2019

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

- А. Трифонова, Е. Савов, Т. Стратева. *Нарастаща резистентност на клинични изолати Stenotrophomonas maltophilia към trimethoprim-sulfamethoxazole и терапевтични възможности при инфекциите* 3
- Т. Веков, С. Цанков, Д. Цанова. *Клинична и разходна ефективност на ALK инхибиторите за втора линия терапия на метастатичен ALK позитивен недребноклетъчен рак на белия дроб – икономически анализ* 11

Клинични случаи

- И. Марчева. *Mycobacterium marinum в хирургията на ръка* 17

Обзори

- В. Захариев. *Радиационно индуцирани увреждания на ендокринната система* 22
- Д. Василиу. *Антифосфолипиден синдром* 34
- В. П. Върбанова, А. Й. Йорданов, Ю. И. Райнов. *Антихипертензивна терапия при пациенти с полицистемия вера* 48
- Д. Дъбов, Е. Янкова. *Каналикуларни разкъсвания* 52
- Т. Стратева. *Acinetobacter baumannii: механизми на резистентност към антимикробни лекарствени средства* 56

От архива

- сп. "Медицински напредък", год. III, кн. XI и XII, 1903 г. 70

На Вашето внимание

- Изисквания към авторите 72

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

A. Trifonova, E. Savov, T. Strateva. *Increasing resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole among clinical Stenotrophomonas maltophilia isolates and therapeutic possibilities in infections* 3

T. Vekov, S. Tzankov, D. Tzanova. *The clinical and cost-effectiveness of ALK inhibitors for second line therapy for metastatic ALK-positive Non-small-cell lung cancer – economic analysis* 11

Case report

I. Marcheua. *Mycobacterium marinum in the hand surgery*..... 17

Surveys

V. Zahariev. *Radiation-induced damages of endocrine system*..... 22

D. Vassiliou. *Antiphospholipid syndrome*..... 34

V. P. Varbanova, A. Y. Yordanov, J. I. Raynov. *Anti-hypertensive therapy in patients with polycythemia vera* 48

D. Dabov, E. Yankova. *Canalicular lacerations* 52

T. Strateva. *Acinetobacter baumannii: resistance mechanisms to antimicrobial drugs* 56

From the archive

Journal "Medical progress", vol. III, No. XI and XII, 1903..... 70

To your attention

Requirements to authors..... 72

Editorial address:

UNION OF MEDICAL SPECIALISTS IN BULGARIA

1, Sv. G. Sofiysky, Sofia 1431 Bulgaria

СЪВРЕМЕННА МЕДИЦИНА 2/2019

Централна медицинска библиотека, МУ – София

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

Страниране: Д. Александрова

Печат: j-point plus

НАРАСТВАЩА РЕЗИСТЕНТНОСТ НА КЛИНИЧНИ ИЗОЛАТИ *STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA* КЪМ TRIMETHOPRIM-SULFAMETHOXAZOLE И ТЕРАПЕВТИЧНИ ВЪЗМОЖНОСТИ ПРИ ИНФЕКЦИИТЕ

А. Трифонова¹, Е. Савов¹, Т. Стратева²

¹Лаборатория „Микробиология“, Катедра „Военна епидемиология и хигиена“, Военномедицинска академия – София

²Катедра по медицинска микробиология, Медицински факултет, Медицински университет – София

Резюме. В настоящото проучване са включени 208 клинични щамове *Stenotrophomonas maltophilia*, изолирани през периода януари 2011-юни 2016 г., от пациенти и болнична среда в пет големи болници в София. Видова идентификация беше извършена с автоматизираната система VITEK 2 и потвърдена с 23S рРНК полимеразна верижна реакция. Чувствителността на всички изолати *S. maltophilia* беше изпитана към trimethoprim-sulfamethoxazole (SXT), при което беше отчетена 15.38% резистентност. Етиологичните причинители на инфекции, свързани с медицинско обслужване, и изолатите от болнична среда (общо 168) бяха тествани чрез определяне на минимални потискащи концентрации (МПК) на още пет антимикробни лекарствени средства: minocycline, levofloxacin, chloramphenicol, ticarcillin-clavulanic acid и ceftazidime. Антибиотичната чувствителност беше съответно: 97.61%, 88.09%, 61.90%, 60.71% и 38.69%. Нарастващата резистентност към SXT е обезпокоителен факт, тъй като този препарат е считан като средство на първи избор за лечение на *S. maltophilia* инфекции. Появата на резистентни щамове ограничава терапевтичните опции и по тази причина е важно оценяването и проследяването на алтернативните възможности. На базата на получените от нас резултати и преглед на актуални научни публикации бяха изведени препоръки за терапия на инфекциите, причинявани от *S. maltophilia*.

Ключови думи: *Stenotrophomonas maltophilia*, trimethoprim-sulfamethoxazole, резистентност, антимикробна терапия

INCREASING RESISTANCE TO TRIMETHOPRIM-SULFAMETHOXAZOLE AMONG CLINICAL *STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA* ISOLATES AND THERAPEUTIC POSSIBILITIES IN INFECTIONS

А. Trifonova¹, E. Savov¹, T. Strateva²

¹Laboratory of Microbiology, Department of Military Epidemiology and Hygiene, Military Medical Academy – Sofia

²Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Medical University – Sofia

Abstract. The present study includes 208 clinical strains of *Stenotrophomonas maltophilia* isolated during the period January 2011 – June 2016 from patients and hospital environment in five large hospitals in Sofia, Bulgaria. Species identification was performed by the automated system VITEK 2 and confirmed using 23S rRNA Polymerase Chain Reaction. The susceptibility to trimethoprim-sulfamethoxazole (SXT) of all isolates was evaluated, where 15.38% of resistant strains were detected. A total of 168 *S. maltophilia* isolates from healthcare-associated infections and hospital environment was additionally tested to five other antimicrobials by a gradient Minimum Inhibitory Concentration (MIC) assay. The antimicrobial susceptibility to minocycline, levofloxacin, chloramphenicol, ticarcillin-clavulanic acid and ceftazidime was: 97.61%, 88.09%, 61.90%, 60.71% and 38.69%, respectively. Increasing resistance to SXT is of concern, since it is considered as a

first therapeutic choice for *S. maltophilia* infections. Emergence of SXT-resistant strains greatly limits the therapeutic options and it is therefore important to evaluate and monitor the alternative possibilities. Treatment recommendations for infections caused by *S. maltophilia* have been made, according to our results and review of the recent publications.

Key words: *Stenotrophomonas maltophilia*, trimethoprim-sulfamethoxazole, resistance, antimicrobial therapy

ВЪВЕДЕНИЕ

В последните години се отбелязва значително повишаване на честотата на изолиране на *Stenotrophomonas maltophilia* в болниците [9]. *S. maltophilia* принадлежи към групата на неферментиращите глюкоза грам-отрицателни бактерии (НФГБ). Определя се като важен причинител на инфекции, свързани с медицинско обслужване (ИСМО), особено при имунокомпрометирани (с онкологични и хематологични заболявания), пациенти в критично състояние, лекувани в отделения за интензивни грижи, както и пациенти с хронични респираторни болести и муковисцидоза. Причинява главно инфекции на дихателната система, но също и широк спектър заболявания с различна локализация [4, 9].

Отличителна характеристика на *S. maltophilia* е неговата вродената резистентност към редица антимикробни лекарствени средства (АМЛС) (β -лактами, включително карбапенеми, аминогликозиди, trimethoprim и tetracycline). Неговата способност допълнително да придобива детерминанти на резистентност силно ограничава наличните терапевтични възможности [3, 4]. Освен това препоръките за лечение се базират главно на *in vitro* изследвания и някои нерандомизирани клинични изпитвания, а контролираните проучвания, оценяващи терапевтичните схеми в клинични условия, са оскъдни [27, 28].

Понастоящем trimethoprim-sulfamethoxazole (SXT) е считан за средство на първи избор при лечението на инфекции, причинени от *S. maltophilia* [19, 24]. Доскоро резистентността сред изолатите е определяна на < 10%, но все повече научни публикации докладват повишаване процента на чувствителните щамове

[12, 18, 19, 33]. Като най-активен антибиотик срещу клинични изолати *S. maltophilia* се посочва minocycline (MIN), който се нарежда заедно със SXT, като средство на първи избор за лечение, след провеждане на подходящи тестове за чувствителност [4, 15]. Като втора линия на терапевтичен избор се посочват levofloxacin (LVX) и ticarcillin-clavulanic acid (TTC) [35], а относно ceftazidime (CAZ), скорошни проучвания демонстрират високи и нарастващи нива на резистентност на изолатите към този препарат [12]. Клиничният опит с chloramphenicol (CHL) при лечение на *S. maltophilia* инфекции е твърде ограничен [28], тъй като носи потенциални тежки странични ефекти, но от друга страна има добро тъканно разпределение и е способен да преминава кръвно-мозъчната бариера [2]. Приложението му може да бъде преразгледано при инфекции с извънредно резистентни щамове, като опасността от инфекцията трябва да надвишава риска от антибиотична токсичност [29].

Целта на настоящото проучване е да се определят нивата на резистентност на клинични изолати *S. maltophilia* към trimethoprim-sulfamethoxazole, да се определи чувствителността им към избрани АМЛС (minocycline, levofloxacin, chloramphenicol, ticarcillin-clavulanic acid и ceftazidime), както и да се изготвят препоръки за терапия на инфекциите, причинявани от патогена.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Клинични бактериални щамове

В проучването бяха включени 204 изолата *S. maltophilia* от пациенти със симптоматични инфекции, през периода януари 2011-юни

2016 г., в пет големи болници в София: МБАЛ Военномедицинска академия (n = 184), МБАЛ Токуда болница (n = 10), УМБАЛ „Александровска“ (n = 5), УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ (n = 3) и Медицински институт на МВР (n = 2).

Щамовете бяха изолирани от следните клинични материали: долни дихателни пътища (ДДП) (n = 133), рана/абсцес (n = 22), кръв (n = 12), медицински устройства (n = 10), урина (n = 10), перитонеален ексудат (n = 7), гърлен секрет (n = 7), асцит (n = 2) и жлъчка (n = 1).

164 от изолатите бяха определени като свързани с ИСМО въз основа на данните за продължителността на болничния престой, предшестващ изолирането на щам *S. maltophilia* от пациентите. За свързани с ИСМО бяха приемани щамовете, изолирани при ≥ 3 дни болничен престой, или < 3 дни, но с данни за скорошна хоспитализация на пациента (до един месец преди настоящата).

Щамове, изолирани от болнична среда и оборудване

В настоящата работа бяха включени и 4 щам *S. maltophilia*, изолирани от болнична среда и медицинско оборудване, както следва: шише за небулайзер (n = 1), стерилна дестилирана вода (n = 1), гастроскоп (n = 1) и инструментална маса (n = 1).

Референтни бактериални щамове

Като контролни щамове при извършването на видова идентификация чрез биохимични и молекулярногенетични методи бяха използвани референтните щамове *S. maltophilia* ATCC 13637 и *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606 (Microbiologics).

Като контрол на тестовете за определяне на антимикробна чувствителност (дифузионен дисков метод, определяне на минималната потискаща концентрация (МПК) чрез градиентен E-test) бяха използвани референтни щамове *S. maltophilia* ATCC 13637, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922 и *Escherichia coli* ATCC 35218 (Microbiologics).

Видова идентификация на клиничните изолати чрез автоматизирана микробиологична система

Видова идентификация на изолатите беше извършена чрез автоматизирана система VITEK 2 (bioMérieux) с карти за идентификация VITEK 2 GN ID (bioMérieux), според инструкциите на производителя.

Изолиране на тотална ДНК

Изолирането на бактериална ДНК беше извършено с помощта на търговски кит E.Z.N.A. Bacterial DNA Kit (Omega Bio-tek), съобразно инструкциите на производителя.

Видова идентификация на изолатите чрез молекулярногенетичен метод

Чрез полимеразна верижна реакция (PCR) за откриване на 278-bp фрагмент от 23S рРНК гена на *S. maltophilia* беше потвърдена идентификацията на изолатите. Бяха приложени специфични праймери и условия на амплификация, описани по-рано от Gallo et al. [22]. Реакциите бяха провеждани в обем 25.0 μ l, като миксът за всяка проба съдържаеше по 1 μ l от двата праймера (в концентрация 10 pmol/ μ l), 12 μ l VWR Red Taq DNA Polymerase Master Mix (VWR), 10 μ l вода (DEPC-Treated, Molecular Biology Grade; Calbiochem) и 1 μ l ДНК. Амплификационните реакции бяха извършвани в GeneAMP PCR System 9700 (ThermoFisher Scientific).

Определяне на чувствителността на изолатите към SXT

Чувствителността към SXT на всички изследвани щамове (n = 208) беше определяна чрез VITEK 2, с помощта на карти за антимикробна чувствителност AST-N222, съобразно инструкциите на производителя, както и чрез дифузионен дисков метод на Bauer-Kirby, съгласно инструкциите на Европейския комитет за тестване на антимикробната чувствителност (EUCAST) (<http://eucast.org>).

Определяне на МПК към избрани АМЛС

Чувствителността на изолатите, свързани с ИСМО, и тези от болнична среда (n = 168),

беше тествана към набор от АМЛС. За определяне на МПК на CAZ, CHL, LVX, MIN, TTC и SXT бяха използвани търговски стрипове (Liofilchem). Тестването беше извършено съобразно изискванията на производителя. Интерпретацията на чувствителността беше направена според критериите на EUCAST 2019 (за SXT) и Института за клинични и лабораторни стандарти (Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI, 2018) за останалите пет антибиотика (<http://eucast.org>; <http://clsi.org>).

Статистически анализ

Получените резултати за чувствителността/резистентността на изолатите към АМЛС бяха сравнявани помежду си и с резултати от други проучвания чрез t-тест на Стюдънт, като за статистически значими бяха приемани стойностите на p под 0.05.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Антимикробна чувствителност на проучваните клинични изолати *S. maltophilia*

Резултатите от *in vitro* активността на тестваните АМЛС са представени на таблица 1. Действието на препаратите е оценявано чрез сравняване стойностите на МПК, както и разпределението в проценти, в категориите „чувствителни“, „интермедиерни (междинно чувствителни)“ и „резистентни“.

Най-активен от тестваните антимикробни агенти беше MIN, с липса на резистентни (R)

изолати (също и с най-ниски стойности на МПК диапазон, МПК₅₀ и МПК₉₀), следван от LVX (8.33% R). Установените нива на резистентност към SXT и CHL бяха много близки – съответно 15.38 и 15.47% ($p = 0.9809$, $p > 0.05$). От друга страна, при чувствителността на изследваните изолати към тези два препарата се наблюдава съществена разлика – 84.61% чувствителни на SXT срещу 61.90% чувствителни на CHL ($p < 0.0001$), при наличието на сравнително висок процент изолати с интермедиерна чувствителност на CHL (22.61%). Процентното разпределение S/I/R на проучваните щамове към CHL (61.90/22.61/15.47%) беше близко до това към TTC (60.71/20.83/18.45%). CAZ показва значително по-слаба активност в сравнение със SXT, с 38.69% чувствителни изолати и 55.35% резистентни ($p < 0.0001$ и в двата случая).

Сравнителна антимикробна чувствителност на проучваните клинични изолати *S. maltophilia* и резултатите от други проучвания в национален и световен мащаб

SXT е най-често използваното в медицинската практика АМЛС за лечение на инфекции, причинени от *S. maltophilia*. Въпреки това за България все още липсва системно проследяване на чувствителността на клиничните изолати към този препарат. За периода 2007-2015 процентът резистентни щамове,

Таблица 1. Антимикробна активност на избрани АМЛС срещу проучваните изолати *S. maltophilia*

Антимикробни лекарствени средства	МПК диапазон (mg/L)	МПК ₅₀ ^a (mg/L)	МПК ₉₀ ^a (mg/L)	% изолати		
				S	I	R
Minocycline	0.032 – 8	0.19	0.75	97.61	2.38	0
Levofloxacin	0.19 – > 32	0.75	2	88.09	3.57	8.33
Trimethoprim-sulfamethoxazole	0.032 – > 32	0.25	0.75	84.61 ^b	0 ^b	15.38 ^b
Chloramphenicol	3 – > 256	8	48	61.90	22.61	15.47
Ticarcillin-clavulanic acid	1 – > 256	8	128	60.71	20.83	18.45
Ceftazidime	0.125 – > 256	4	32	38.69	5.95	55.35

S – чувствителни; I – интермедиерни; R – резистентни; ^a МПК₅₀ и МПК₉₀ – МПК, при които се потискат съответно 50% и 90% от изолатите; ^b % S и R за всички 208 изолата

изолирани от болници във Варна и Плевен, съобщени в предходно българско проучване е 4.16% [1], значително по-нисък, отколкото отчетения в настоящото изследване ($p < 0.0001$). Нарастването на резистентността на клинични изолати *S. maltophilia* към SXT се отбелязва и в световен мащаб. В последните години относително високи проценти на резистентност са отчетени в Индия (26%) [23], Мексико (32.8%) [18] и Китай (38.7%) [26], със статистически значима разлика при всеки от тях спрямо нашите резултати ($p < 0.05$). По-близки нива на резистентност и липса на статистически значима разлика с отчетения от нас процент са докладвани за Корея (12.7%) [14], Унгария (16%) [19], Турция (20.3%) [11] и Тайван (20.5%) [33].

Няколко съвременни проучвания докладват MIN като най-активен антимикробен агент срещу щамове *S. maltophilia*, като чувствителността варира в малки граници (95–100%) [5, 35]. Доколкото ни е известно, настоящото проучване оценява за пръв път активността на препарата срещу колекция клинични изолати от български болници. Тестване на MIN срещу клинични изолати *S. maltophilia* ($n = 464$) от глобална програма за наблюдение през 2013 г. определя активността му общо на 99.1%. По региони разпределението е следното: Латинска Америка – 98.3%, Европа и Средиземноморски регион – 98.7%, САЩ – 99.5%, и регион Азия-Пасифик – 100% [16]. Нови данни от програмата SENTRY, в която MIN е включен от 2005 г., демонстрират 99.5% чувствителност сред 3868 клинични изолати *S. maltophilia* (за периода 2005-2016 г.). Регионалното разпределение на чувствителността при това проучване е: Европа – 99.2%, Азия-Пасифик – 99.2%, Северна Америка – 99.6%, и Латинска Америка – 99.7% [20]. Стойностите както на глобалната, така и на регионалната чувствителност и от двете проучвания са в съответствие с отчетения от нас процент.

По отношение чувствителността на клинично изолирани щамове *S. maltophilia* към LVX в гореспоменатото българско проучване се

съобщават 88.54% чувствителни изолати [1] – стойност, много близка до нашия резултат. Според последни научни публикации отчетените проценти чувствителност по света са между 56.3% [16] и 99.39% [8]. Общата чувствителност за всички региони, определена от Gales et al., е 81.5% [20], процентът чувствителни на LVX клинични изолати *S. maltophilia* за Европа (23 държави, без участие на България), докладван в същото проучване, е 83.6%.

Установените в настоящото изследване нива на чувствителност към CHL (61.90%) са значително по-високи от отчетените в предходното проучване на изолати *S. maltophilia* от български болници (44.79%) [1] ($p = 0.0071$, $p < 0.05$). Според нашите данни и тези на други изследователски колективи делът на щамове с интермедиерна чувствителност е относително висок и може да достигне 45% [13, 25]. От друга страна, сред процентите резистентност се срещат стойности от 0% до 49% [13, 25, 35], което определя противоречивите мнения относно активността на препарата. Независимо от това, процентът резистентни щамове, отчетен от нас (15.47%), е в съответствие с резултатите от други скорошни проучвания (14.3-18.2%) [11, 25].

Някои проучвания посочват TTC като алтернатива на SXT при лечението на инфекции, причинени от *S. maltophilia*. Според нашите резултати този антимикробен агент показва сравнително добра активност (60.71% S и 18.45% R изолати), докато данните от изследването на Божкова [1] демонстрират значително по-ниска ефективност (38.54% S и 61.46% R щамове) ($p < 0.0005$). Wei et al. [35] съобщават стойности, по-близки до отчетените от нас (76.3% S и 12.5% R), като при чувствителността разликата е статистически значима ($p = 0.0108$, $p < 0.05$).

При изпитването на активността на CAZ, получените от нас резултати (38.69% S и 55.35% R) съответстваха на тези, съобщени в предходното българско проучване (43.75% S и 56.25% R) [1] ($p > 0.05$). Отчетената глобална резистентност към този препарат (51.5%)

[16] също кореспондира с нашите данни ($p = 0.3912$, $p > 0.05$), докато други съвременни публикации съобщават дори по-високи стойности на резистентността (до 72%) [11]. Тенденция за понижаване на чувствителността на *S. maltophilia* към TTC и CAZ се докладва и от световните програми за наблюдение. В периода 1997-1999 г. чувствителността към TTC е отчетена да варира от 71% (регион Азия-Пасифик) до 90% (САЩ), но спада до 27% (Азия-Пасифик) и 46.1% (САЩ) през 2003-2008 г. Чувствителността към CAZ се понижава от 47-75% (1997-1999) до 30.5-36.8% (2009-2012) [12].

Препоръки за антимикробна терапия на инфекции, причинени от *S. maltophilia*

Както според нашите, така и според резултатите на други изследователски колективи, MIN демонстрира най-добра *in vitro* активност срещу клинично изолираните щамове *S. maltophilia*. Доказан е и като най-активен агент срещу SXT-резистентни изолати (92.8% от тях са показали чувствителност към MIN) [17]. Въпреки това клиничните данни за приложението му все още са оскъдни. Прилаган като монотерапия, ефектът му е еквивалентен с този на SXT. Предимствата на MIN са неговите висока бионаличност (лесно преминаване от интравенозна към орална терапия) и отлична поносимост (профил на безопасност). Затова може да бъде прилаган като алтернатива за основно лечение на *S. maltophilia* инфекции, особено на респираторния тракт, поради постиганата бърза и екстензивна пенетрация в белите дробове [24].

По данни от настоящото проучване LVX показва много добра *in vitro* активност, нареждайки се непосредствено преди SXT. Други автори също отчитат значим ефект и препоръчват този антимикробен агент като подходяща терапевтична опция, най-вече при респираторни инфекции, причинени от *S. maltophilia* [11, 25]. Следва да се отбележи, че в България е регистриран изолат от пациент с муковисцидоза, резистентен на всички тествани антибиотици

(включително MIN, SXT, CHL, TTC и CAZ) и чувствителен само на LVX [32]. Изследване върху изхода от мономикробни *S. maltophilia* инфекции, установява висока степен на излекуване при прилагане както на SXT, така и на LVX. При терапията с LVX не са отчетени странични ефекти за разлика от лечението със SXT (такива са наблюдавани при 4% от пациентите). От друга страна, се отбелязва селектиране на резистентност три пъти по-често при пациентите, лекувани с LVX [30]. Според ретроспективно кохортно проучване флуорохинолоните (LVX, ciprofloxacin и moxifloxacin) са възможна алтернатива на SXT при бактериемия, предизвикана от чувствителни щамове *S. maltophilia*, но са необходими бъдещи изследвания за потвърждаване на тази теза [34]. Въпреки нарастващите нива на резистентност, които варират географски, SXT остава основното средство на избор при лечение на *S. maltophilia* инфекции [20]. В голяма част от научните публикации, отнасящи се до тяхната терапия, SXT е прилаган в комбинации или в последователност с други АМЛС. Това подсказва, че наблюдаваният терапевтичен успех може да не се дължи единствено на неговата активност [6]. Все пак, при сериозни инвазивни инфекции, се препоръчва прилагането на SXT в комбинация с други антимикробни агенти [11]. Трябва да се вземат предвид и потенциалните странични ефекти при някои пациенти като нефротоксичност и хиперкалиемия [24].

Сравнително добрата активност на CHL и TTC както според нашите данни, така и тези на други изследователски колективи [11, 25, 35], ги нарежда сред възможните терапевтични опции в случаи на резистентност към АМЛС на първи избор. При прилагането на CHL трябва да бъдат взети предвид потенциалните странични ефекти и съпоставени с тежестта на инфекцията [29]. Добър *in vitro* ефект е отчетен при комбиниране на TTC и SXT [7].

Някои автори определят CHL и CAZ като неподходящ избор за терапия на инфекции, причинени от *S. maltophilia*, поради отчете-

на слаба *in vitro* активност [35]. Други отбелязват, че CAZ в комбинация с други антибиотици (vancomycin, amikacin, SXT или флуорохинолони) представлява по-ефективно лечение. Подобен терапевтичен подход може да бъде прилаган в случаи на алергия на пациента или резистентност на щамата към основните средства на избор [6]. Обикновено комбинираната терапия е предпочитана, особено при имунокомпрометирани пациенти. Това мнение се подкрепя от наблюдението, че комбинираните режими показват по-добра *in vitro* активност за инхибиране или убиване на *S. maltophilia* [6, 35]. От друга страна, според по-ново проучване комбинираната и монотерапията показват сходна клинична ефективност и

развитие на резистентност при пневмония, предизвикана от *S. maltophilia* [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценката на настоящите антимикробни стратегии е от ключово значение в условията на нарастващи нива на резистентност на *S. maltophilia* към стратегически АМЛС (SXT, LVX, TTC) [10, 12]. Необходими са алтернативи, с които да се реагира при инфекции с мултирезистентни щамове – реална заплаха в близкото бъдеще, когато възможностите за лечение могат да се окажат изчерпани.

Благодарност: Проучването е финансирано по Проект с вх. № 8191/19.11.2018 г., Договор № Д-63/23.04.2019 г. от Конкурса „Грант-2019“ на СМН, Медицински университет – София.

Библиография

1. Божкова М. Микробиологични и молекулярно-генетични проучвания върху епидемиологията и резистентността към антимикробни лекарствени средства в клинични изолати *Stenotrophomonas maltophilia*. Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор“. Варна, 2016.
2. Божкова М. Грам-отрицателни неферментиращи бактерии – клинично значение и нови възможности за терапия. Университетско издателство на МУ – Варна, 2018.
3. Божкова М, Стоева Т, Марковска Р, Божкова К, Митов И. *In vitro* активност на антибиотични комбинации срещу клинични изолати *Stenotrophomonas maltophilia*. Медицински преглед, 2015, 51 (5), 33-7.
4. Adegoke AA, Stenström TA, Olkoi AI. *Stenotrophomonas maltophilia* as an emerging ubiquitous pathogen: Looking beyond contemporary antibiotic therapy. Front Microbiol, 2017, 8 (2276), doi: 10.3389/fmicb.2017.02276.
5. Alcaraz E, Garcia C, Friedman L, et al. The rpf/DSF signalling system of *Stenotrophomonas maltophilia* positively regulates biofilm formation, production of virulence-associated factors and β -lactamase induction. FEMS Microbiol Lett, 2019, 366 (6), pii: fnz069.
6. Anđelković MV, Janković SM, Kostić MJ, et al. Antimicrobial treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* invasive infections: Systematic review. J Chemother, 2019, 1-10, doi: 10.1080/1120009X.2019.1620405.
7. Araoka H, Baba M, Okada C, et al. Evaluation of trimethoprim-sulfamethoxazole based combination therapy against *Stenotrophomonas maltophilia*: *in vitro* effects and clinical efficacy in cancer patients. Int J Infect Dis, 2017, 58, 18-21.
8. Bostanghadiri N, Ghalavand Z, Fallah F, et al. Characterization of phenotypic and genotypic diversity of *Stenotrophomonas maltophilia* strains isolated from selected hospitals in Iran. Front Microbiol, 2019, 10, 1191.
9. Brooke JS. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. Clin Microbiol Rev, 2012, 25 (1), 2-41.
10. Brooke JS. New strategies against *Stenotrophomonas maltophilia*: a serious worldwide intrinsically drug-resistant opportunistic pathogen. Expert Rev Anti Infect Ther, 2014, 12 (1), doi:10.1586/14787210.2014.864553.
11. Çikman A, Parlak M, Bayram Y, et al. Antibiotics resistance of *Stenotrophomonas maltophilia* strains isolated from various clinical specimens. Afr Health Sci, 2016, 16 (1), 149-52.
12. Chang YT, Lin CY, Chen YH, et al. Update on infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia* with particular attention to resistance mechanisms and therapeutic options. Front Microbiol, 2015, 6, 893.
13. Chung HS, Hong SG, Kim YR, et al. Antimicrobial susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from Korea, and the activity of antimicrobial combinations against the isolates. J Korean Med Sci, 2013, 28 (1), 62-6.
14. Chung HS, Kim K, Hong SS, et al. The sul1 gene in *Stenotrophomonas maltophilia* with high-level resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole. Ann Lab Med, 2015, 35 (2), 246-9.
15. Esposito A, Pompilio A, Bettua C, et al. Evolution of *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis lung over chronic infection: a genomic and phenotypic population study. Front Microbiol, 2017, 8, 1590.
16. Flamm RK, Castanheira M, Streit JM et al. Minocycline activity tested against *Acinetobacter baumannii* complex, *Stenotrophomonas maltophilia*, and *Burkholderia cepacia* species complex isolates from a global surveillance program (2013). Diagn Microbiol Infect Dis, 2016, 85 (3), 352-5.

17. Flamm RK, Shortridge D, Castanheira M et al. In vitro activity of minocycline against U.S. isolates of *Acinetobacter baumannii*-*Acinetobacter calcoaceticus* species complex, *Stenotrophomonas maltophilia*, and *Burkholderia cepacia* complex: results from the SENTRY antimicrobial surveillance program (2014-2018). *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, pii: AAC.01154-19.
18. Flores-Treviño S, Gutiérrez-Fernan JL, Morfín-Otero R, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* in Mexico: antimicrobial resistance, biofilm formation and clonal diversity. *J Med Microbiol*, 2014, 63 (11), 1524-30.
19. Gajdács M, Urbán E. Epidemiological trends and resistance associated with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia: a 10-year retrospective cohort study in a Tertiary-care hospital in Hungary. *Diseases*, 2019, 7 (2), E41.
20. Gales AC, Seifert H, Gur D, et al. Antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex and *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates: results from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2016). *Open Forum Infect Dis*, 2019, 6 (Suppl 1), S34-S46.
21. Gallo SW, Figueiredo TP, Bessa MC, et al. Isolation and characterization of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from a Brazilian hospital. *Microb Drug Resist*, 2016, 22 (8), 688-95.
22. Gallo SW, Ramos PL, Ferreira CA, et al. A specific polymerase chain reaction method to identify *Stenotrophomonas maltophilia*. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2013, 108 (3), 390-1.
23. Gupta P, Kale P, Khillan V. Resurgence of global opportunistic multidrug-resistant *Stenotrophomonas maltophilia*. *Indian J Crit Care Med*, 2018, 22 (7), 503-8.
24. Hand E, Davis H, Kim T, et al. Monotherapy with minocycline or trimethoprim/sulfamethoxazole for treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71 (4), 1071-5.
25. Herrera-Heredia SA, Pezina-Cantú C, Garza-González E, et al. Risk factors and molecular mechanisms associated with trimethoprim-sulfamethoxazole resistance in *Stenotrophomonas maltophilia* in Mexico. *J Med Microbiol*, 2017, 66 (8), 1102-9.
26. Hu LF, Chen GS, Kong QX, et al. Increase in the prevalence of resistance determinants to trimethoprim/sulfamethoxazole in clinical *Stenotrophomonas maltophilia* isolates in China. *PLoS One*, 2016, 11 (6), e0157693.
27. Looney WJ, Narita M, Mühlemann K. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging opportunist human pathogen. *Lancet Infect Dis*, 2009, 9 (5), 312-23.
28. Nicodemo AC, Paez JI. Antimicrobial therapy for *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2007, 26 (4), 229-37.
29. Niks M, Hanzen J, Ohlasová D, et al. Multiresistant nosocomial bacterial strains and their "in vitro" susceptibility to chloramphenicol and colistin. *Klin Mikrobiol Infekc Lek*, 2004, 10 (3), 124-9.
30. Nys C, Cherabuddi K, Venugopalan V, et al. Clinical and microbiologic outcomes in patients with monomicrobial *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, pii: AAC.00788-19.
31. Shah MD, Coe KE, El Boghdady Z, et al. Efficacy of combination therapy versus monotherapy in the treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* pneumonia. *J Antimicrob Chemother*, 2019, 74 (7), 2055-9.
32. Stoyanova GP, Strateva TV, Atanasova ST, et al. Pulmonary exacerbation due to colistin-resistant *Stenotrophomonas maltophilia* in a Bulgarian cystic fibrosis patient. *Folia Med (Plovdiv)*, 2016, 58 (2), 136-40.
33. Wang CH, Lin JC, Chang FY, et al. Risk factors for hospital acquisition of trimethoprim-sulfamethoxazole resistant *Stenotrophomonas maltophilia* in adults: A matched case-control study. *J Microbiol Immunol Infect*, 2017, 50 (5), 646-52.
34. Watson L, Esterly J, Jensen AO et al. Sulfamethoxazole/trimethoprim versus fluoroquinolones for the treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* bloodstream infections. *J Glob Antimicrob Resist*, 2018, 12, 104-6.
35. Wei C, Ni W, Cai X, et al. Evaluation of trimethoprim/sulfamethoxazole (SXT), minocycline, tigecycline, moxifloxacin, and ceftazidime alone and in combinations for SXT-susceptible and SXT-resistant *Stenotrophomonas maltophilia* by in vitro time-kill experiments. *PLoS One*, 2016, 11 (3), e0152132.

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Таня Стратева, дм
 Катедра по медицинска микробиология
 Медицински факултет
 Медицински университет
 ул. "Здраве" № 2
 1431 София
 тел. +359 2 9172750
 e-mail: dr.strateva@abv.bg

Address for correspondence:

Assoc. Prof. Dr. Tanya Strateva, PhD
 Department of Medical Microbiology
 Faculty of Medicine
 Medical University
 2 Zdrave Str.
 Bg – 1431 Sofia
 tel. +359 2 9172750
 e-mail: dr.strateva@abv.bg

КЛИНИЧНА И РАЗХОДНА ЕФЕКТИВНОСТ НА ALK ИНХИБИТОРИТЕ ЗА ВТОРА ЛИНИЯ ТЕРАПИЯ НА МЕТАСТАТИЧЕН ALK ПОЗИТИВЕН НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН РАК НА БЕЛИЯ ДРОБ – ИКОНОМИЧЕСКИ АНАЛИЗ

Т. Веков¹, С. Цанков¹, Д. Цанова²

¹Факултет по фармация, МУ – Плевен

²Факултет по общественото здраве, МУ – Плевен

Резюме. Цел на изследването е моделиране на локални данни за разходи и здравни ползи на алтернативните здравни технологии за II линия терапия на метастатичен ALK позитивен недребноклетъчен рак на белия дроб (mNSCLC, ALK+) в България и реализиране на косвено сравнение, базирано на мрежов метаанализ. Нито една терапия с ALK инхибитори, в сравнение със стандартна химиотерапия с pemetrexed, не постига прага за ефективност на разходите при лечение на целевата група пациенти. В групата на ALK инхибиторите за лечение на пациенти след неуспех с crizotinib, lorlatinib е разходно ефективна здравна технология в сравнение с alectinib, който от своя страна е разходно ефективен в сравнение с ceritinib. Проведеният вероятностен анализ на чувствителността установи, че съществува вероятност над 87% lorlatinib да бъде разходно ефективна терапия в сравнение с алтернативните здравни технологии alectinib и ceritinib. Нашите резултати се потвърждават от оценките на същите технологии, проведени в САЩ и Канада.

Ключови думи: метастатичен ALK+ недребноклетъчен рак на белия дроб, II линия терапия, ALK инхибитори, анализ разход/ефективност

THE CLINICAL AND COST-EFFECTIVENESS OF ALK INHIBITORS FOR SECOND LINE THERAPY FOR METASTATIC ALK-POSITIVE NON-SMALL-CELL LUNG CANCER – ECONOMIC ANALYSIS

T. Vekov¹, S. Tzankov¹, D. Tzanova²

¹Faculty of Pharmacy, Medical University – Pleven

²Faculty of Public Health, Medical University – Pleven

Abstract. The aim of the study is to model local data on costs and health benefits of alternative health technologies for second line therapy for metastatic ALK-positive non-small-cell lung cancer (mNSCLC, ALK+) in Bulgaria and accomplishment of indirect comparison based on a network meta-analysis. None of the therapies with ALK inhibitors in comparison with standard chemotherapy with pemetrexed reaches the threshold for effectiveness of costs in the treatment of the target patient group. Within the group of ALK inhibitors for treatment of patients after failure with crizotinib, lorlatinib is a cost-effective therapy in comparison with alectinib, which, in turn, is a cost-effective therapy in comparison with ceritinib. The performed probabilistic sensitivity analysis found that there is a probability of 87% lorlatinib to be a cost-effective therapy in comparison with alternative health technologies alectinib and ceritinib. Our results are confirmed by the results of the assessments of the same technologies performed in the USA and Canada.

Key words: metastatic ALK+ non-small-cell lung cancer, second line therapy, ALK inhibitors, cost-effectiveness analysis

ВЪВЕДЕНИЕ

Недребноклетъчният рак на белия дроб (non-small-cell lung carcinoma, NSCLC) представлява 85% от всички новообразувания на белия дроб. Най-често срещаните видове NSCLC са плоскоклетъчен карцином, голямклетъчен карцином и аденокарцином (1). Аденокарциномът представлява 40% от случаите на NSCLC и е най-често срещан при пациенти, които никога не са били пушачи. Заболяването се характеризира с периферно възникващи лезии в белия дроб, за разлика от дребноклетъчния и плоскоклетъчния белодробен карцином (2). Плоскоклетъчният карцином се среща значително по-често при мъжете, отколкото при жените и е най-тясно свързан с историята на тютюнопушене – рискът при пушачите е над 6 пъти по-висок в сравнение с непушачите (3). Голямклетъчният белодробен карцином представлява хетерогенна група от недиференцирани злокачествени новообразувания, произхождащи от трансформирани епителни клетки в белия дроб. Заболяването обхваща около 10% от всички случаи на NSCLC.

ALK позитивният NSCLC представлява между 4 и 7% от случаите и се характеризира с EML4-ALK транслокация или мутации в гена ROS 1. Обикновено ALK мутациите и EGFR активиращите мутации в случаите с NSCLC са взаимно изключващи се, което трябва да бъде съобразено в терапията и мениджмънта на заболяването (4).

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

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

Съвременните терапии за лечение на пациенти с метастатичен ALK положителен недребноклетъчен рак на белия дроб (anaplastic lymphoma kinase-positive metastatic non-small-cell lung cancer, mNSCLC, ALK+) при прогресиране на заболяването след приложение на crizotinib (CRI) включват лекарствени терапии, принадлежащи към групата на селективните инхибитори на ALK тирозин киназите (ALK инхибитори) – alectinib (ALE), ceritinib (CER) и lorlatinib (LOR).

ALK инхибиторите действат чрез блокиране на низходящите сигнални пътища, включително STAT3 и PI3K/AKT, с последваща индукция на апоптоза на туморните клетки (6). Поради увеличаващите се възможности за терапевтичен избор е необходимо да бъдат оценени както сравнителната терапевтична ефикасност и безопасност на различните алтернативни здравни технологии, така и ефективността на разходите. За целта е приложено 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 mNSCLC, ALK+ в България и реализиране на косвено сравнение, базирано на мрежов метаанализ. Входящите данни в модела са оценените терапевтична ефикасност и безопасност в рандомизирани клинични изпитвания B7461001 (7), NP28673 (8), NP28761 (9), ASCEND-5 (10).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Моделирането на данни за бъдещи здравни ползи и разходи след края на клиничните изпитвания е проведено чрез модел на Марков с две здравни и едно абсорбиращо състояние. Структурата на модела е представена на фиг. 1.



Фиг. 1. Структура на модела

В модела са включени всички възможни здравни състояния, отразяващи хода на заболяването, и са предвидени 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 преживяемост без прогресиране на заболяването (progression free survival, PFS), общ терапевтичен отговор (overall response rate, ORR) и продължителност на отговора (duration of response, DoR). 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 алтернативите за лечение на mNSCLC, ALK+.

Таблица 1. Елементи на анализа

Елементи на анализа	Параметри
Сравнителни алтернативи	LOR, ALE, CER, PEM
Анализ на перспективата	Перспектива на платеща
Времеви хоризонт	До живот
Метод на анализа	CEA
Ползи за здравето	QALY
Метод за личностна оценка на ползите за здравето	EQ-5D
Включване на производствени въздействия	Не са приложими с избраната перспектива
Дисконтиране	5% годишно за ползите и разходите
Анализ на чувствителността	PSA

Използвани съкращения: LOR – lorlatinib, ALE – alectinib, CER – ceritinib, PEM – pemetrexed, CEA – cost-effectiveness analysis, QALY – quality-adjusted life years, PSA – probabilistic sensitivity analysis

РЕЗУЛТАТИ

В анализа са включени възрастни пациенти с NSCLC, ALK+, чието заболяване е прогресирало след приложение на CRI.

Структурата на анализа включва моделиране на здравните ползи и разходи на LOR, ALE, CER в сравнение с химиотерапия при целевата група пациенти.

Сравнителният анализ на данните за терапевтична ефикасност и безопасност, измерени като първични и вторични крайни точки в рандомизираните клинични изпитвания, е представен в табл. 2.

Структурата и дизайнът на рандомизираните клинични изпитвания са представени в табл. 3.

Таблица 2. Сравнителен анализ на резултатите от клиничните изпитвания

Крайни точки	B7461001	NP28673	NP28761	ASCEND-5	
Терапия	LOR	ALE	ALE	CER	PDC
Пациенти, бр.	334	138	134	189	187
PFS, мес.	–	8,9	8,2	5,4	1,6
95% CI	–	5,6-12,8	6,3-12,6	4,1-6,9	1,4-2,8
ORR, %	48	50,8	52,2	39,1	6,9
95% CI	42-55	41,6-60,0	39,7-64,6	30,2-48,7	3,0-13,1
DoR, мес.	12,5	15,2	14,9	6,9	8,3
95% CI	8,4-23,7	11,2-24,9	6,9-22,8	5,4-8,9	3,5-11,4

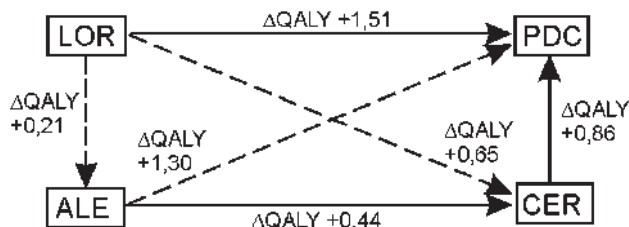
Използвани съкращения: PDC – platinum-based doublet chemotherapy, PFS – progression free survival, ORR – overall response rate, DoR – duration of response, CI – confidence interval

Таблица 3. Сравнителен анализ на структурата и дизайна на клиничните изпитвания на алтернативните здравни технологии за втора линия терапия

Параметър	B7461001	NP28673	NP28761	ASCEND-5
Цел на изпитването	Оценяване на ефикасност, безопасност, фармакокинетика и фармакодинамика на LOR за лечение на пациенти с NSCLC, ALK+	Оценяване на ефикасност и безопасност на ALE за лечение на пациенти с NSCLC, ALK+ след терапия с CRI	Оценяване на ефикасност и безопасност на ALE за лечение на пациенти с NSCLC, ALK+ след терапия с CRI	Оценяване на ефикасност и безопасност на CER за лечение на пациенти с NSCLC, ALK+ след PDC и CRI
Фаза	I/II	I/II	I/II	III
Дизайн	Нерандомизирано, открито, неконтролирано, мултицентрово клинично изпитване	Нерандомизирано, открито, неконтролирано, мултицентрово клинично изпитване	Нерандомизирано, открито, неконтролирано, мултицентрово клинично изпитване	Рандомизирано, открито, активно контролирано, мултицентрово клинично изпитване
Целеви пациенти	mNSCLC, ALK+ след приложение на CRI	mNSCLC, ALK+ след приложение на CRI	mNSCLC, ALK+ след приложение на CRI	mNSCLC, ALK+ след приложение на CRI
Брой пациенти	334	138	134	232
Терапия	LOR 100 mg/ден	ALE 1200 mg/ден	ALE 1200 mg/ден	I гр.: CER 750 mg/ден II гр.: PEM 500 mg/m ²
Първична крайна точка	ORR, AE	AE, ORR	AE, ORR	PFS
Вторична крайна точка	DoR	DoR	PFS, DoR	OS, ORR, DoR

Поради аналогичния дизайн, целеви пациенти, терапевтични алтернативи и крайни точки в рандомизираните клинични изпитвания е възможно косвено сравнение на моделираните здравни ползи на алтернативните терапии за втора линия лечение на mNSCLC, ALK+.

Моделираните 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 сравнение чрез мрежов метаанализ. Структурата му е представена на фиг. 2.



Фиг. 2. Структура на мрежовия метаанализ

В модела са включени разходите за алтернативните здравни технологии за лечение на пациенти с mNSCLC, ALK+. Други болнични или извънболнични здравни разходи не са включвани, защото те са идентични за сравняваните терапии, поради което са пренебрегнати за нуждите на настоящата икономическа оценка.

Използваният цикъл в модела е шестмесечен, съобразен е с времето за терапевтичен отговор и наличните данни от рандомизираните клинични изпитвания.

Разходите за сравняваните алтернативни терапии са изчислени на база регистрирани дозови режими и цени в Позитивен лекарствен списък към май 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 технологии за лечение на пациенти с mNSCLC, ALK+. Данните са представени в табл. 5.

Таблица 4. Разходи за лекарствена терапия за лечение на пациенти с mNSCLC, ALK+

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.
LOR	100 mg дневно	36 500	3,86164	140 949,86
ALE	1200 mg дневно	438 000	0,30566	133 879,08
CER	750 mg дневно	273 750	0,45610	124 857,38
PEM	500 mg/m ² на всеки 21 дни	15 980	2,12606	33 974,44

Таблица 5. Δ QALY, Δ costs, ICER на алтернативните технологии за лечение на пациенти с mNSCLC, ALK+

Терапевтични алтернативи	Δ QALY	Δ costs, лв.	ICER, лв./QALY
CER vs. PEM	+0,86	+90 882,94	105 600 лв./QALY
LOR vs. ALE	+0,21	+7070,28	33 670 лв./QALY
ALE vs. CER	+0,44	+9021,70	20 500 лв./QALY
LOR vs. CER	+0,65	+16 092,48	24 750 лв./QALY
LOR vs. PEM	+1,51	+106 975,42	70 800 лв./QALY
ALE vs. PEM	+1,30	+99 904,64	76 800 лв./QALY

ОБСЪЖДАНЕ

LOR е разходно ефективна втора линия терапия в сравнение с алтернативните тирозин киназни инхибитори ALE и CER за лечение на пациенти с mNSCLC, ALK+. Стойността на ICER варира в интервал 24 750 лв./QALY – 33 670 лв./QALY и е под прага за разходна ефективност от трикратно увеличения брутен вътрешен продукт на човек от населението за 2018 г. (ICER $\leq$ 43 500 лв./QALY) в България.

ALE също е разходно ефективна втора линия терапия в сравнение с CER (ICER 20 500 лв./QALY).

Нито една терапия с ALK инхибитори, в сравнение със стандартна химиотерапия с PEM, не постига прага за ефективност на разходите при лечение на целевата група пациенти. Проведеният вероятностен анализ на чувствителността установи, че съществува вероятност над 87% LOR да бъде разходно ефек-

тивна терапия в сравнение с алтернативните здравни технологии ALK инхибитори.

При провеждане на еднопосочен анализ на чувствителността с вариране на параметрите за разходи и ползи в доверителен интервал $\pm$ 20% около средната стойност на всеки параметър, резултатите за ICER на LOR в сравнение с общоприетия праг за разходна ефективност не се изменят със статистически значими стойности.

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 мрежов метаанализ и косвено сравнение на различни алтернативи, което повишава външната валидност на получените резултати.

Моделирането на данни за здравни ползи и разходи след края на клиничните изпитвания създава известна несигурност относно тера-

плевтичната ефикасност и безопасност в дългосрочен план.

Резултатите от настоящата оценка на здравните технологии за лечение на пациенти с mNSCLC, ALK+ се потвърждават от оценките на същите технологии, проведени в САЩ (11) и Канада (12).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нито една терапия с ALK инхибитори, в сравнение със стандартна химиотерапия с PEM, не постига прага за ефективност на разходите при лечение на целевата група пациенти.

В групата на ALK инхибиторите за втора линия терапия за лечение на пациенти с mNSCLC, ALK+ след неуспех с crizotinib, lorlatinib е разходно ефективна здравна технология в сравнение с alectinib, който от своя страна е разходно ефективен терапевтичен подход в сравнение с ceritinib.

Проведеният вероятностен анализ на чувствителността установи, че съществува вероятност над 87% lorlatinib да бъде разходно ефективна терапия в сравнение с алтернативните здравни технологии alectinib и ceritinib.

Библиография

1. Travis W, Brambilla E, Müller-Hermelink K et al. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. World Health Organization Classification of tumours, Lyon: IARC Press, 2004.
2. Simon G, Turrisi A. Management of small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2007;132(3):324-339.
3. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: A review. J Clin Oncol. 2007;25(5):561-570.
4. Sherwood J, Dearden S, Ratcliffe M et al. Mutation status concordance between primary lesions and metastatic sites of advanced non-small-cell lung cancer and the impact of mutation testing methodologies: a literature review. J Exp Clin Cancer Res. 2015;34(1):92-104.
5. Заболяемост от рак в България, 2014 и 2015. Български национален раков регистър vol. 25, 2017 г.
6. Rothenstein J, Chooback N. ALK inhibitors, resistance development, clinical trials. Curr Oncol. 2018;25(1):59-67.
7. Solomon B, Besse B, Bauer T et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. Lancet Oncol. 2018;19(12):1654-1667.
8. Gadgeel S, Shaw A, Govindan R et al. Pooled analysis of CNS response to alectinib in two studies of pretreated patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2016;34(34):4079-4085.
9. Shaw A, Gandhi L, Gadgeel S et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: A single-group, multi-centre, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(2):234-242.
10. Shaw A, Kim T, Crinò L et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(7):874-886.
11. Carlson J, Canestaro W, Ravelo A et al. The cost-effectiveness of alectinib in anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) advanced NSCLC previously treated with crizotinib. J Med Econ. 2017;20(7):671-677.
12. Zhou Z, Hurry M, Zhang J et al. Cost-effectiveness of ceritinib in previously treated patients with crizotinib in anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small cell lung cancer in Canada. Value Health. 2015;18(7):A462.

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

MYCOBACTERIUM MARINUM В ХИРУРГИЯТА НА РЪКА

И. Марчева

Клиника по хирургия на ръка и реконструктивна хирургия, УМБАЛ „Софиямед“ – София

Резюме. Повърхностната инфекция на ръката от *Mycobacterium marinum* е докладвана като „аквариум гранулома“, като „плувен басейн гранулома“ или като кожни лезии при пациенти, които имат контакт с морския живот. Повечето от тези лезии са били самоограничаващи се и склонни към самоизлекуване, или успешно третирани с различни лекарства, рентгенова терапия или дори каутеризация, като не се налага операция. По-дълбоките тъкани на тялото рядко биват инфектирани от този микроорганизъм. За разлика от повърхностните лезии, тези са по-разрушителни и е необходима операция във всички случаи, дори може да се стигне до ампутация на пръст на ръката. Представяме случай на хирургично лечение на дълбока инфекция с *Mycobacterium marinum*.

Ключови думи: *Mycobacterium marinum*, синовит, хирургия на ръката

MYCOBACTERIUM MARINUM IN THE HAND SURGERY

I. Marcheva

Clinic of Hand Surgery and Reconstructive Surgery Ward, UMHAT Sofiamed – Sofia

Abstract. Surface infection of the hand by *Mycobacterium marinum* has been reported as an "aquarium granuloma", as a "swimming pool granuloma" or as skin lesions in patients who have contact with marine life. Most of these lesions were self-limiting and tend to self-heal gradually over a year or two. Treatment with various drugs, X-ray therapy, or even cauterization has invariably led to a cure for this condition and surgery is rarely required. The deeper tissues of the body are rarely infected by this microorganism. Unlike superficial lesions, these are more destructive and require surgery in all cases, even involving the amputation of a finger on the hand.

Key words: *Mycobacterium marinum*, synovitis, hand surgery

ВЪВЕДЕНИЕ

Повърхностната инфекция на ръката от *Mycobacterium marinum* е докладвана като „аквариум гранулома“, като „плувен басейн гранулома“ или като кожни лезии при пациенти, които имат контакт с морския живот (6, 7). Повечето от тези лезии са били самоограничаващи се и склонни към самоизлекуване, постепенно след година или две. Лечение с различни лекарства, рентгенова терапия или дори каутеризация неизменно довежда до излекуване на това състояние и рядко се налага операция (8). Докато *Mycobacterium tuberculosis* расте в култури при 37° C, *M. marinum* расте при по-ниска температура от

около 30° до 32° C. Вероятно заради това по-дълбоките тъкани на тялото рядко биват инфектирани от този микроорганизъм. През 1973 г. Уилямс и Риордан описват шест случая на инфекция с *M. marinum* на дълбоките структури на ръката (9). За разлика от повърхностните лезии тези са по-разрушителни и е необходима операция във всички случаи, дори може да се стигне до ампутация на пръст на ръката (10).

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представен е пациент – 50-годишен водолаз, който при обработка на риба убожда малкия пръст на дясната ръка. В период

от 1 седмица се развива прогресивно подуване със зачервяване на същия пръст в областта на ПИС. 3 седмици след случката пациентът съобщава за болка и напрежение в областта на дясната гривнена става особено нощно време, както и за изтръпване на палеца, показалеца и средния пръст на същата ръка. Пациентът посещава ревматолог в този период. В следващия един месец следват 4 приложения локално с бета-метазон. На втория месец след началото на оплакванията пациентът съобщава за подуване на единичен лимфен възел в дясна аксила. След персистиране на симптомите и слабото им повлияване от локалната кортикостероидна терапия пациентът е насочен към нашата Клиника по хирургия на ръка и реконструктивна хирургия. Взе се материал за микробиология, от който е изолиран *Mycobacterium marinum*. Последва терапия с Етамбутол 1200 mg, Рифампицин 600 mg и Кларитромицин 2 x 500 mg, както и топли компреси локално. Оплакванията на пациента 3 месеца по-късно персистират с екзацербация на заболяването и едем на дясната предмишница в дисталната трета, както и малкия пръст и палеца на дясна ръка с ограничаване движенията на цялата ръка. Взе се решение за извършване на оперативна интервенция, при която се откри обширен хипертрофичен синовит и развитие на грануляционна тъкан около всички флексорни сухожилия на предмишницата, продължаващ до ПИС на малкия пръст и ИФ става на палеца на дясна ръка с ограничаване движенията на цялата ръка. Предприе се синовектомия и отстраняване на цялата грануляционна тъкан, както и микробиологично изследване, което отново доказва причинителя. Допълнително се извърши и декомпресия на n. medianus от патологично променените околни тъкани. Поради установена интраоперативно отпадна симптоматика на тенарната мускулатура се наложи невротизация на r. thenaris n. medianus чрез примостяване от дълбокия клон на n. ulnaris с едноклабе-

лен нервен графт (n. interosseous posterior) end-to-side/end-to-side (1, 2, 3, 4, 5).

Постоперативно се проведе мобилизация с цел избягване на масивни сраствания в областта на синовектомията. При проследяване в следващите месеци след операцията се наблюдава пълен обхват на движение на китката и пръстите на дясната ръка и постепенно отзвучаване на симптомите от дълготрайната компресия на n. medianus.



Фиг. 1. Инфилтрат, получен 2 седмици след убождане на ребена кост



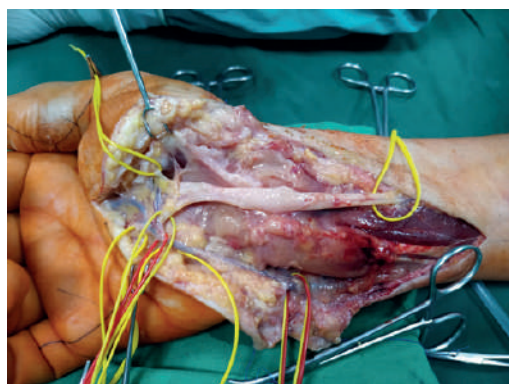
Фиг. 2. 1 месец след нараняването



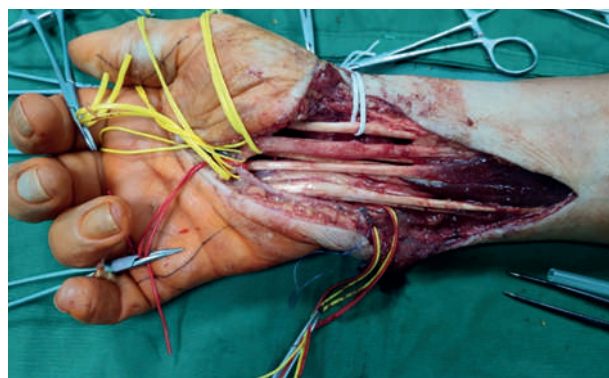
Фиг. 3. 4 месеца след убождането е предприета оперативна интервенция след неуспешна перорална терапия и локална терапия с кортикостероиди



Фиг. 4. Проллиферативен синовит на цялата флексорна група



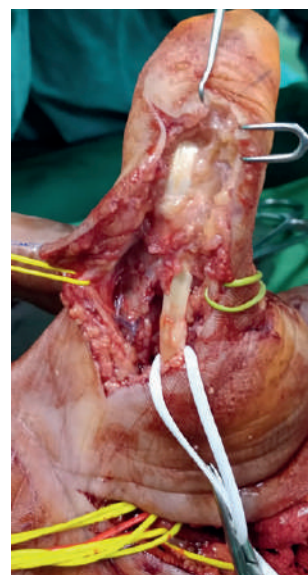
Фиг. 5. N. medianus е освободен от патологично променените тъкани



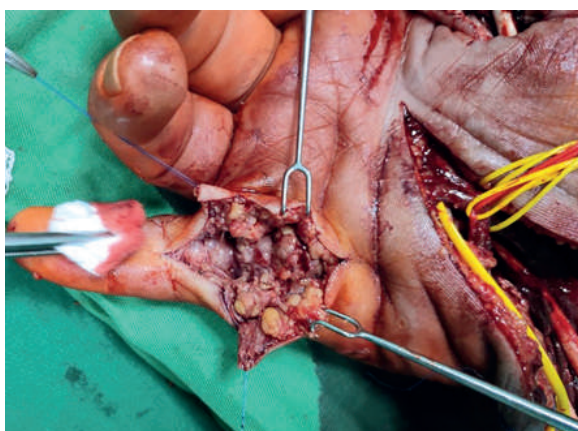
Фиг. 6. Щателен дебридман на пролиферативния синовит



Фиг. 7. Процесът ангажира флексорното влагалище и на палеца



Фиг. 8. Щателен дебридман на пролиферативния синовит



Фиг. 9. Процесът ангажира флексорното влагалище и на V пръст



Фиг. 10. Тотален дебридман на патологично променените тъкани



Фиг. 11. Краен резултат месец и половина постоперативно



Фиг. 12. Краен резултат месец и половина постоперативно – възможна пълна опозиция



Фиг. 13. Краен резултат месец и половина постоперативно – пълен юмручен захват

ОБСЪЖДАНЕ

Инфекцията с *M. marinum* на ръката трябва да се подозира при хронично подуване и болка при хора в контакт с морския живот. Често пациентът съобщава за нараняване с рибена

кост или раци. Хидрокортизоновата инжекция води до обостряне на инфекцията (11, 12).

M. marinum расте при 29° до 32° С между 10 до 20 дни и се идентифицира по биохимични методи. Специфична химиотерапия не трябва

ва да се започва преди операция, в противен случай културите могат да бъдат отрицателни. Химиотерапията обаче трябва да започне веднага след операция с цел контрол на инфекцията и улесняване заздравяването на оперативните рани.

Когато сухожилията са замесени в патологичния процес, както в нашия случай, сино-вектомията ще доведе до обширни сраствания и загуба на функцията на ръката, освен

ако не се проведе незабавна следоперативна мобилизация. Ранната мобилизация обаче нарушава принципа при лечение на инфекции и може да доведе до отваряне, дехисценция на рани и устойчиво образуване на фистули. Възможен компромис би било обездвижването на ръката за 7 до 10 дни, докато раната е по-стабилна, последвана от енергични упражнения и адекватна медикаментозна терапия.

Библиография

1. Кътева М, Ангелов К., Симеонов Н. Реанимация на интринзик мускулатурата на ръката, Спешна медицина, 2017; 21(2):108-110.
2. Кътева М, Ангелов К., Симеонов Н. Дистален нервен трансфер при висока увреда на n. ulnaris, Спешна медицина, 2017; 21(2):128-131.
3. Кътева М, Ангелов К., Симеонов Н. Нервен трансфер при висока увреда на n. medianus, Спешна медицина, 2017; 21(2):136-138.
4. Кътева М, Ангелов К., Симеонов Н. Нервен трансфер при висока увреда на n. radialis Спешна медицина, 2017; 21(2):139-142.
5. Кътева М, Ангелов К., Симеонов Н. Невротизация на n.femoralis с моторните разклонения на n. obturatorius към m. adductor magnus, „Спешна медицина“, 2017; 21(2):146-149.
6. Gunther SF. In Flynn JE, editor: Hand surgery, ed 3 Baltimore, Williams & Wilkins Co, 1982.
7. Halla J, Gould J, Harding J. Chronic tenosynovial hand infection from Mycobacterium terrae. Arthritis Rheum, 1979, 22: 1386-90.
8. Kelly PJ, Weed LA, Lipscomb PR. Infection of tendon sheaths, bursae, joints and soft tissue by acid fast bacilli other than tubercle bacilli. J Bone Joint Surg Am 1963, 45:327.
9. Williams CS, Riordan DC. Mycobacterium marinum (atypical acid-fast bacillus) infections of the hand. J Bone Joint Surg Am. 1973;55(5):1042-50.
10. Cortez LM, Pankey GA. Mycobacterium marinum infections on the hand. J Bone Joint Surg Am 1973, 55:363.
11. Kaplan M, Clayton M. Carpal tunnel syndrome secondary to Mycobacterium kansasii infection. JAMA 1969, 208: 1186.
12. Owen DS, Toone E. Soft tissue infection by group I atypical Mycobacterium. South Med J 1970, 63: 116.

Адрес за кореспонденция:

Д-р И. Марчева

e-mail: iliyana.marcheva@abv.bg

Address for correspondence:

I. Marcheva, MD

e-mail: iliyana.marcheva@abv.bg

РАДИАЦИОННО ИНДУЦИРАНИ УВРЕЖДЕНИЯ НА ЕНДОКРИННАТА СИСТЕМА

В. Захариев

Катедра „Превантивна медицина“, Медицински университет – София

Резюме. Проблемът за въздействието на йонизиращата радиация върху ендокринната система е един от най-важните и актуални в радиобиологията. Познаването на тъканната лъчечувствителност и индуцираните тъканни и органни промени в централните и периферните ендокринни структури е от съществено значение за разбирането на характера на радиационните увреждания и поведението на медицинските специалисти. За разлика от многобройните проучвания относно стохастичните радиобиологични ефекти върху ендокринната система (особено лъчево индуцираната злокачествена неоплазия на щитовидната жлеза), данните за детерминирани ефекти са твърде ограничени. В настоящата публикация са представени ранните и късните детерминирани лъчево индуцирани увреждания на ендокринната система, вследствие на проведена лъчетерапия или радиационни инциденти. Разгледани са рисковите фактори, патогенетичните механизми, клиничната картина, диагностиката, профилактиката и лечението. Специално внимание е обърнато на късните неракови лъчево индуцирани ендокринни увреждания при оцелелите след атомните бомбардировки в Хиросима и Нагасаки и след аварията в Чернобил.

Ключови думи: радиационно индуцирана ендокринопатия, радиационни инциденти, радиационни увреждания, йонизираща радиация, детерминирани ефекти

RADIATION-INDUCED DAMAGES OF ENDOCRINE SYSTEM

V. Zahariev

Department of Preventive Medicine, Medical University – Sofia

Abstract. The problem of the effect of ionizing radiation on the endocrine system is one of the most important and pressing in radiation-biology. The knowledge of tissue radiation-sensitivity and the induced tissue and organ changes in the central and peripheral endocrine structures is of significant importance for understanding the nature of radiation damages and the behavior of healthcare professionals. In contrast to the multiple studies regarding the stochastic radiation-biological effects on the endocrine system (especially radiation-induced malignant neoplasia of thyroid gland), the evidence of determined effects are rather limited. This publication presents the early and late determined radiation-induced damages of the endocrine system resulting from the performed radiotherapy or radiation incidents. The risk factors, the pathogenic mechanisms, the clinical presentation, the diagnostics, prophylactic and treatment are examined. Special attention is paid to the late non-cancer radiation-induced endocrine damages in the survivors of atomic bombing on Hiroshima and Nagasaki, and after the Chernobyl accident.

Key words: radiation-induced endocrinopathy, radiation incidents, radiation damages, ionizing radiation, determined effects

ВЪВЕДЕНИЕ

Лъчево индуцираните ендокринни увреждания засягат централните ендокринни структури (хипоталамус – ендокринни ядра, епифиза и хипофиза – аденохипофиза и неврохипофиза), периферните ендокринни структури

(щитовидна жлеза, паращитовидни жлези и надбъбречни жлези), както и APUD (Amine Precursor Uptake Decarboxylation) системата, колекция от невроендокринни клетки, разположени в почти всички органи и тъкани, включваща: лангерхансови острови в пан-

креаса, С-клетки в щитовидната жлеза, клетки на Лайдиг в тестисите, клетки на Кулчицки в трахеята, ендокринни клетки в стената на храносмилателния тракт и др., синтезиращи повече от 60 вида биогенни амини и регулаторни пептидни хормони. Лъчево индуцираните ендокринни нарушения обикновено са в резултат на проведена лъчетерапия. Те се срещат при близо 50% от хората, подложени на радиотерапия за рак в детска възраст, и включват основно нарушения в растежа, тиреоидна дисфункция, нарушен пубертет и безплодие. Редица радиоепидемиологични проучвания след атомните бомбардировки в Хиросима и Нагасаки и след аварията в Чернобилската атомна електроцентрала установяват увреждания на ендокринната система. Лъчево индуцирани ефекти върху ендокринната система се очакват и след аварията във Фукушима, въпреки различните нива на облъчване в сравнение с Чернобил. Хипоталамусът, хипофизата и щитовидната жлеза са най-лъчечувствителните структури в ендокринната система, докато надбъбречната жлеза е изключително лъчезистентна.

ХИПОТАЛАМО-ХИПОФИЗНА ДИСФУНКЦИЯ

Краниалното облъчване при лъчетерапия на мозъчни тумори, назофарингеален карцином, остра лимфобластна левкемия или целотелесно облъчване при подготовка за трансплантация на костен мозък може да доведе до хипоталамо-хипофизна дисфункция (хипопитуитаризъм, хиперпролактинемия, централен преждевременен пубертет). Първият случай на лъчево индуциран хипопитуитаризъм е описан през 1966 г. от Tan и Kunaratnam след лъчетерапия на назофарингеален карцином с обща доза от 92 Gy (1). През 1973 г. Larkins и Martin докладват за още два случая на хипопитуитаризъм и за първи път предполагат, че мястото на радиационно индуцираното увреждане е хипоталамусът (2). Shalet, Littley и Gleeson доказват, че аденохипофизата се отличава с висока лъчечувствителност, като най-уязвими са соматотропният (STH) или растежният хормон (GH), следват гона-

дотропните хормони – фоликулостимулиращ (FSH) и лутеинизиращ (LH), адренокортикотропният хормон (ACTH) и тиреотропният хормон (TSH) (3, 4, 5). Хипоталамусът се отличава с по-висока степен на лъчечувствителност от аденохипофизата. Неврохипофизата е значително лъчезистентна. Няма съобщения за връзка между дефицита на антидиуретичен хормон (ADH) и краниално облъчване. Радиационно индуцираният централен инсипиден диабет е изключително рядко срещан. Степента и времето на проява на хипопитуитаризма зависят от радиационната техника, общата доза и схемата на фракциониране. Рискът се увеличава с продължителността на проследяване, като по-голямата част от хормоналния дефицит се проявява през първите 5 години след терапията. Според Schmiegelow et al. нарастването на честотата и тежестта на хипоталамо-хипофизната дисфункция с времето след експозицията се дължи на вторична хипофизна атрофия (6). Радиационни схеми, които прилагат една и съща обща доза за кратък период от време (голям размер на фракциите), причиняват повече увреждания, отколкото схеми за продължителен период от време (малък размер на фракциите). Корелацията на хипоталамо-хипофизната дисфункция с общата доза радиация е представена на таблица 1.

Таблица 1. Хипоталамо-хипофизна дисфункция след краниално облъчване

Дисфункция	Доза (Gy)
GH дефицит	≥ 18
Централен преждевременен пубертет	≥ 18
Дефицит на FSH и LH	≥ 30
Дефицит на ACTH	≥ 30
Дефицит на TSH	≥ 30
Хиперпролактинемия	≥ 30

Проведени са редица радиоепидемиологични проучвания за лъчево индуциран хипопитуитаризъм, централен преждевременен пубертет и хиперпролактинемия, в зависимост от показанията за лъчетерапия, ради-

ационната техника, кумулативната доза и продължителността на проследяването. Според изследвания на Pekic, Vance, Darzy и др. честотата на хипопитуитаризъм след конвенционална лъчетерапия при пациенти с тумори на хипофизата достига 30-100% след проследяване от 10 години (7, 8, 9). Радио-епидемиологично проучване на Kyriakakis et al., включващо 107 възрастни пациенти, провели краниална лъчетерапия на непитуитарни мозъчни тумори (94,4% от тях с фотонна лъчетерапия, средна доза 54 Gy, останалите с протонна или стереотактична лъчетерапия) и с продължително проследяване (средно 8 години), установява дефицит на GH при 86,9% от пациентите, дефицит на гонадотропни хормони при 34,6%, дефицит на ACTH при 23,4% и дефицит на TSH при 11,2%. Хиперпролактинемия се развива при 15% от пациентите (10). Проучването Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) – проучване за хора, преживели рак в детска възраст, е базирано на въпросници и включва лица в САЩ, които са преживели 5 или повече години след онкологично заболяване в детска възраст. Като част от това проучване Gurney et al. съобщават, че 43% от 1607 деца с мозъчни тумори и получили краниално облъчване, развиват аденохипофизен хормонален дефицит (11). Масово ретроспективно клинично проучване на Chemaitilly et al. в САЩ, обхващащо 748 възрастни, получили краниално облъчване в детска възраст (повече от 70% за левкемия) и с продължителност на проследяването от 10 до 47 години, показва дефицит на GH при 46,5%, дефицит на гонадотропин при 10,8%, дефицит на TSH при 7,5% и дефицит на ACTH при 4% (12). Проучване на Appelman-Dijkstra et al. в Медицинския център на университета в Лайден, Холандия, включващо 813 пациенти с краниална лъчетерапия за назофарингеален карцином и мозъчни тумори (обща доза, варираща от 14 до 83 и от 40 до 97 Gy, съответно за назофарингеални и интрацеребрални тумори), установява, че дефицитът на GH се е проявява най-рано – средно след 2,6 години, последван от дефицит на гонадотроп-

ни хормони и хиперпролактинемия – след 3,8 години, дефицит на ACTH – след 6 години и дефицит на TSH – след 11 години (13).

Патогенетичните механизми на радиационно индуцираната хипоталамо-хипофизна дисфункция не са напълно разбрани. Смята се, че тя е свързана със съдова или директна невронална увреда. Много дискуссионен е въпросът за мястото на протичане на лъчево индуцирания патологичен процес в оста хипоталамус-хипофиза. Според повечето автори хормоналният дефицит при дози под 40 Gy се свързва с кумулативен, късен невротоксичен ефект в хипоталамуса и вторична атрофия на хипофизата. Предполага се, че по-високите дози едновременно увреждат както хипоталамуса, така и хипофизата. Противно на тези схващания, изследвания на Darzy установяват, че краниално облъчване с дози под 40 Gy причинява директно увреждане на хипофизата с компенсаторно увеличаване на хипоталамусната активност (14). Избягването на значително облъчване на хипоталамуса със съвременна стереотактична лъчехирургия за тумори на хипофизата не намалява дългосрочния риск от хипопитуитаризъм. Според Jorgensen et al. за лъчево индуцираната хипоталамусна дисфункция допринася и промяната на невротрансмитерите от други мозъчни участъци, регулиращи хипоталамусната функция (15). Follin et al. установяват микроструктурни промени в хипоталамуса при пациенти с краниално облъчване, използвайки магнитнорезонансния метод – дифузно тензорно изображение (DTI), базиращ се на посоката и степента на дифузия на водните молекули (16). При пациентите с наднормено тегло се наблюдават по-силно изразени промени. Тези микроструктурни изменения предполагат демиелинизация и аксонална загуба на хипоталамуса. **Изолираният дефицит на GH** обикновено е първата, а много често и единствена проява на хипоталамо-хипофизно увреждане след краниално облъчване. Тежестта и скоростта на настъпване са в пряка зависимост от дозата, като честотата се увеличава с времето,

изминало след облъчването. Дозови натоварвания, по-малки от 40 Gy, най-често водят до различна степен на дефицит единствено на GH. Изолиран дефицит на GH обикновено настъпва след дози ≥ 18 Gy и много рядко с фракционирани дози от 10-12 Gy. При краниално облъчване с общи дози от 30-50 Gy, дефицитът на GH може да достигне 50-100%, в рамките на 3-5 години след облъчването. Дози от 40-50 Gy, които най-често се използват за лечение на мозъчни тумори, повлияват и другите хормони на аденохипофизата. Наблюдава се повишена радиочувствителност на соматотропния хормон при децата, докато адренотропният хормон е по-уязвим при възрастните. Краниално облъчване при лечение на мозъчни тумори при деца с фракционирани дози над 30 Gy, във фракции от 2 Gy, води до дефицит на STH и нарушен растеж при почти всички пациенти, като се проявява в рамките на две години.

Дефицитът на GH се проявява клинично с увеличаване на телесните мазнини, намалена мускулна и костна маса, намалена физическа сила, лесна уморяемост, нарушения в концентрацията и паметта, депресия, влошаване на липидния профил и качеството на живот. Предвид неспецифичната клинична картина диагностицирането на GH дефицита е основно лабораторно – извършване на хормонални изследвания и стимулационни тестове. Инсулиновият толерансен тест (ITT) е считан за „златен стандарт“ и често се посочва, че е най-точният и чувствителен тест, с който се идентифицира радиационно индуцираният дефицит на GH. За диагностицирането на GH дефицит може да спомогне и измерване концентрацията на GH-зависими маркери, като инсулиноподобен растежен фактор 1 (IGF-1) и IGF-свързващ протеин 3 (IGFBP-3). Обикновено те са с ниски нива при пациенти с тежък дефицит на GH.

Дефицитът на гонадотропни хормони е зависим от дозата и се наблюдава много рядко при дози под 30 Gy, но при дози 40-70 Gy честотата нараства до близо 30% на петата година след облъчването. Дефицитът на FSH

и LH варира от субклинични аномалии в хормоналната секреция, които могат да бъдат открити само чрез гонадотропин-освобождаващия хормон (GnRH) стимулационен тест, до тежко увреждане, свързано с намалени нива на циркулиращите полови хормони. Дефицитът на гонадотропни хормони се среща по-често при възрастни, отколкото при деца, и може да доведе до намалена сексуална активност, лесна уморяемост и намалено качество на живот. При децата може да забави пубертетното развитие и растежа (след по-високи дози), особено при дефицит и на GH. Дози под 50 Gy могат да предизвикат преждевременна активация на оста: хипоталамус-хипофиза-гонади, и да доведат до преждевременен пубертет. При ниски дози краниално облъчване от 18-24 Gy, използвани при лечението на остра лимфобластна левкемия, преждевременният пубертет се среща почти изцяло при момичетата, докато при дози от 25-50 Gy, засяга еднакво и двата пола. Преждевременният пубертет често е съчетан и с нарушен ръст поради относителната липса на GH и намаляване растежа на гръбначния стълб при подрастващите. Радиационно индуцираният централен преждевременен пубертет може да бъде причинен от увреждане на инхибиторните неврони, които действат чрез гама-аминобутировата киселина и преждевременно активиране на хипоталамусни GnRH неврони.

Дефицит на ACTH и TSH се среща много рядко при дози под 30 Gy. Наблюдава се едва при 3-6% от пациентите след конвенционално облъчване от 30-50 Gy и на практика не се отчита след облъчване на цялото тяло. Честотата на ACTH и TSH дефицит значително нараства при интензивно краниално облъчване (> 50 Gy), което обикновено се използва за лечение на назофарингеален карцином и тумори на черепната основа, и след конвенционално облъчване за тумори на хипофизата, с кумулативна честота от 30-60% след 10 години. Панхипопитуитаризъм може да бъде предизвикан при високи дози, надхвърлящи 54 Gy. Адренотропико-

тропният дефицит се определя като нисък сутрешен серумен кортизол и нормално или ниско ниво на серумния АСТН. Тиреотропният дефицит се основава на понижен FT4 (свободен тироксин) с нормален или понижен TSH. При централния (вторичен/третичен) хипокортицизъм се наблюдава нормална минералокортикоидна функция. Клинично се проявява с обща отпаднаост, безсилие, лесна уморяемост, анорексия, редукция на телло, гадене, повръщане, коремни болки или диария, сменяща се с констипация. Хиперпигментация не се наблюдава поради липсата на хиперсекреция на АСТН. Липсват дехидратация и хиперкалиемия, а хипотонията е по-слабо изразена. Централният (вторичен/третичен) хипотиреоидизъм клинично се проявява със суха, бледа кожа, понижена телесна температура, намален праг на поносимост към ниски температури, лесна уморяемост, склонност към пълнеене, брадикардия, констипация, промени в гласа, забавяне на говора и реакциите, намален слух, мускулни спазми, апатия, намалени когнитивни възможности, сънливост, депресия, може да се стигне до генерализирана оточност. Централният лъчево индуциран хипокортицизъм и хипотиреоидизъм обикновено са субклинични и се диагностицират чрез стимулационни тестове – ITT, glucagon, синтетичен АСТН (Synacthen, Cosyntropin), кортикотропен освобождаващ хормон (CRH), тиреотропен освобождаващ хормон (TRH) и др. Стимулационният тест с надбъбречния ензимен блокер metyrapone може да е по-чувствителен към малките степени на дефицит на АСТН, отколкото другите стандартни тестове.

Радиационно индуцираната хиперпролактинемия се наблюдава предимно след интензивно облъчване. Увреждането на хипоталамуса може да доведе до понижена секреция на невротрансмитера допамин, който осъществява тоничното инхибиране на пролактиновата секреция. Хиперпролактинемията е описана при двата пола и във всички възрастови групи, но най-често се среща

при млади жени, изложени на дози над 40 Gy. Леко до умерено повишаване на нивото на пролактин се наблюдава при 20-50% от тези пациенти. Обикновено протича субклинично, но в някои случаи това може да доведе до потискане на оста: хипоталамус-хипофиза-гонади, с развитие на хипогонадизъм. Често се възстановява спонтанно през следващите години.

ЩИТОВИДНА И ПАРАЩИТОВИДНИ ЖЛЕЗИ

Щитовидната жлеза е един от най-лъчечувствителните органи в ендокринната система. За първи път радиационно индуцирана дифункция на щитовидната жлеза е описана от Grover et al. през 1929 г. (17). Освен разглеждания централен (вторичен/третичен) хипотиреоидизъм, вследствие на радиационно индуциран хипопитуитаризъм, лъчево индуцирани увреждания на щитовидната жлеза може да настъпят и в резултат на нейното директно облъчване, най-често при лъчетерапия на злокачествени нетиреоидни заболявания като ходжкинови и неходжкинови лимфоми, остра лимфобластна левкемия, синоназални карциноми, мозъчни тумори, TBI преди трансплантация на костен мозък и др. Задължително трябва да се обърне внимание и на лъчево индуцираните увреждания на щитовидната жлеза при радиационни инциденти. Лъчево индуцираните увреждания на щитовидната жлеза при вътрешно или външно облъчване включват: остър тиреоидит, дисфункция (хипотиреоидизъм и хипертиреоидизъм), автоимунни заболявания (болест на Graves; офталмопатия на Graves – тиреоид-асоциираната офталмопатия, наблюдавана както в хипертиреоидни, така и в еутиреоидни стадии; тиреоидит на Hashimoto), злокачествена неоплазия на щитовидната жлеза (папиларен и фоликуларен карцином), доброкачествена неоплазия (най-често фоликуларни аденоми) и ненеопластични възли (колоидни и хиперпластични). Туморите на щитовидната жлеза са извън обхвата на тази публикация.



Радиационно индуцираните увреждания на щитовидната жлеза се дължат на различни **патологични механизми**. Те включват микроваскуларно и макроваскуларно увреждане, увреждане на паренхимните клетки и автоимунни реакции. Вероятно е острите функционални промени в щитовидната жлеза след високи дози да са резултат от директно увреждане на фоликуларни клетки, намален брой функционални фоликули и увреждане на съдовете на щитовидната жлеза или увеличена съдова пропускливост. Преобладаващите късни морфологични промени се състоят от атрофия, хронично възпаление (тиреоидит) с лимфоцитна инфилтрация, съдова фиброза и фоликуларна хиперплазия. Механизмите за лъчево индуцирания хипотиреоидизъм са до голяма степен неизвестни, но се предполага, че са свързани основно със съдови увреждания. Патогенетичните механизми за лъчево индуцираните автоимунни заболявания не са известни. Предполага се, че разпознаването от имунната система на освободените автоантигени от увредената щитовидна жлеза води до производството на антитела срещу рецептора на TSH (TSH-R-Ab) и развитие на болестта на Graves при лица, които са имунологично предразположени към това заболяване. Редица изследвания показват, че хроничното възпаление играе ключова роля в лъчево индуцираните автоимунни заболявания на щитовидната жлеза. Възможно е дългосрочното излагане на повишени нива на някои цитокини, по-специално IL-1, IL-6, TNF- α и IFN- γ , да доведе до промени в хомеостазата на дендритните клетки (DCs). Тези цитокини могат да индуцират диференциацията на незрели DC в зрели DC. Повишената диференциация на незрели DC е свързана с различни автоимунни заболявания. В подкрепа на твърдението за връзка между хроничното възпаление след излагане на йонизираща радиация и автоимунните нарушения са резултатите от редица изследвания, показващи, че блокирането на тези цитокини, както и използването на противовъзпалителни цитокини, като TGF- β 1,

може да намали тежестта на автоимунните процеси (18, 19).

За разлика от доказания риск за лъчево индуцирани увреждания на щитовидната жлеза при облъчване с високи дози, независимо дали е външно, или вътрешно (при лъчетерапия на злокачествени заболявания), данните за ефекта от облъчване с умерена до ниска доза върху развитието на дисфункция и автоимунни заболявания на щитовидната жлеза са противоречиви. Анализът на информацията от проведените многобройни радиоепидемиологични проучвания на оцелелите след атомните бомбардировки в Хирошима и Нагасаки, жителите във и около Чернобил и на Маршаловите острови в Тихия океан, проведени в различни моменти от време след експозицията, показва тенденция за преходен ефект от облъчването с умерена до ниска доза, което предполага, че дисфункцията и автоимунните заболявания са обратими. Обобщените резултати от тези проучвания показват увеличение на честотата на дисфункция и автоимунни заболявания само ~ 40 години след атомната бомбардировка в Япония (преди и след този период не се отчита увеличена честота), през първите 20 години след аварията в Чернобил (след 20-ата година честота им рязко намалява) и ~ 20 години след ядрените опити на Маршаловите острови (след 20-та година прочванията не отчитат увеличена честота). Въпреки че публикация 118 на ICRP подкрепя тези заключения, са необходими допълнителни проучвания, за да се изясни ефектът от облъчване с умерена до ниска доза върху развитието на автоимунни заболявания и дисфункцията на щитовидната жлеза (20, 21).

Остър лъчево индуциран тиреоидит се наблюдава предимно след терапия с ^{131}I при болестта на Graves или рак на щитовидната жлеза и много рядко след перкутанно облъчване. развитието на клинично значим остър радиационен тиреоидит е малко вероятно при дози под 200 Gy (приблизително 555 MBq) от инкорпориран ^{131}I . Той представлява възпаление на тиреоидния паренхим и възниква

в рамките на 2 седмици след прилагането на терапевтични активности ^{131}I . Радиационният тиреоидит се среща при 1–5% от пациентите, продължава няколко седмици и в повечето случаи протича безсимптомно. Клинично изявен лъчево индуциран тиреоидит се наблюдава едва при 1% от облъчените. Изявява се с увеличена и болезнена щитовидна жлеза и дисфагия. Много рядко е придружен с висока температура. Радиационният тиреоидит понякога води до временно изостряне на тиреотоксикозата. Обикновено симптомите реагират на нестероидни противовъзпалителни средства и много рядко се изисква стероидна терапия.

При директно облъчване на щитовидната жлеза с терапевтични дози (30–70 Gy), най-честият късен клиничен ефект е **първичният хипотиреоидизъм**. Документираните случаи на лъчево индуциран първичен хипотиреоидизъм варират от 3 до 47%, но повечето автори докладват за честота от 20 до 30%. Общата доза, облъченият обем и степента на предшестваща резекция на щитовидната жлеза са сред най-важните фактори, свързани с риска от хипотиреоидизъм. Рискови фактори също така са размерът на жлезата (малкият обем на щитовидната жлеза увеличава риска), по-младата възраст, женският пол и съпътстващата химиотерапия. Хипотиреоидизъм може да се развие при облъчване с фракционирана доза > 18 Gy, но най-често се съобщава за лъчево индуциран първичен хипотиреоидизъм след дози от 30 до 45 Gy. За съжаление, толерантните дози за щитовидната жлеза не са окончателно установени. Счита се, че TD5/5 (честота на клиничния хипотиреоидизъм при 5% от пациентите 5 години след облъчването) е 20 Gy, при облъчване на цялата или част от жлезата с конвенционално фракциониране. Тази стойност се приема за лица с нормална органна функция (с изключение на деца и възрастни) и отсъствие на предишна операция или химиотерапия. Според Etami et al. честотата на клиничния хипотиреоидизъм след облъчване на цялата жлеза с дози от 45, 60 и 70 Gy е съответно

8%, 13% и 35% от пациентите 5 години след терапията, но при съвременните лъчетерапевтични техники тези толерантни дози не могат да бъдат приети (22). През последните години много изследвания препоръчват различни ограничения на съотношението доза/обем за щитовидната жлеза. За да сведе до минимум риска от хипотиреоидизъм, Kim предлага V_{45} до < 50% (облъчване с 45 Gy на < 50% обем на жлезата), при което кумулативната честота на хипотиреоидизъм до една година е 22,8%, докато честотата нараства до 56,1%, ако V_{45} е $\geq 50\%$ (23). Zhai препоръчва V_{45} < 50% и V_{50} < 35% (24). Изследвания на Fujiwara et al. установяват, че пациенти, получили средна доза на щитовидната жлеза < 30 Gy, имат значително по-ниска честота на хипотиреоидизъм (25).

Лъчево индуцираният хипотиреоидизъм обикновено се проявява до 5 години след експозицията (най-често през 2–3-ата година), като дозата е обратнопропорционална на големината на латентния период. Хипотиреоидизмът може да бъде клиничен, характеризиращ се с понижен FT4 и повишен TSH, или субклиничен с нормален FT4 и повишен TSH. В по-голямата част от случаите субклиничният хипотиреоидизъм прогресира до клиничен, със скорост от около 5–20% годишно.

Лъчево индуцираният хипертиреоидизъм, особено **болестта на Graves**, и **тиреоид-асоциираната офталмопатия** са значително по-рядко срещани и обикновено се развиват приблизително 8 години след фракционирана доза > 35 Gy. Проучване на Sklar et al. установява честота на хипертиреоидизъм от 5% при пациенти, провели лъчетерапия за ходжкинов лимфом (средна доза за щитовидната жлеза 35Gy), след приблизително 15-годишно проследяване (26). В проучване на Chow et al., при лица, провели лъчетерапия за остра лимфобластна левкемия, честотата на хипертиреоидизъм е едва 0,6%, но въпреки това резултатите предполагат, че дози ≥ 15 Gy са свързани с повишен риск от хипертиреоидизъм (27). Според Hancock et al. от Станфордския университет рискът

от болестта на Graves е от 7,2 до 20,4 пъти по-голям при популацията, получила облъчване на щитовидната жлеза, отколкото при необлъчените (28). Данните за риска от хипертиреозидизъм след външно или вътрешно облъчване на щитовидната жлеза, при след средни до ниски дози, са твърде ограничени. В проучване на Imaizumi et al., включващо 4091 оцелели след атомните бомбардировки в Хирошима и Нагасаки, са установени 38 случая с болест на Graves, диагностицирана до 55-58 години след облъчването (29). Необходими са допълнителни изследвания в тази област.

Лъчево индуцираният автоимунен тиреоидит е много рядко срещан и може да се разглежда като дългосрочно последствие от външно или вътрешно облъчване на щитовидната жлеза с умерени до ниски дози. Тиреоидитът на Hashimoto се проявява клинично едва когато настъпи напреднала деструкция на жлезата и понижение на хормоналната продукция. Тогава клиничната картина включва симптомите на хипотиреоидизъм. Проведени са многобройни проучвания в различни популации – след атомните бомбардировки в Хирошима и Нагасаки, при жителите във и около Чернобил и Маршаловите острови и др., но резултатите са много противоречиви. Анализът на информацията от тези проучвания е затруднен и от критериите за диагностициране на автоимунните заболявания на щитовидната жлеза. Антитяло-позитивният хипотиреоидизъм, при липса на хистологично потвърдена лимфоцитна инфилтрация на щитовидната жлеза не се приема като тиреоидит на Hashimoto от всички. Само при някои проучвания е установена повишена честота на хипотиреоидизъм с положителни антитиреоидни антитела. Проучване на Nagataki et al. след атомните бомбардировките в Нагасаки установява значителна връзка между дозата на щитовидната жлеза и разпространението на антитяло-положителен хипотиреоидизъм (30). Според изследване на Lyon et al., включващо деца, изложени на радиоактивен йод от тестовите за ядрени

оръжия в Невада от 1951 до 1962 г., е установен повишен риск от автоимунен тиреоидит до 30 години след експозицията (31). Проучване на Imaizumi et al. след бомбардировките в Япония установява хипотиреоидизъм с повишени нива на антитела, насочени към тиреоидната пероксидаза (anti-TPOAb) и тиреоглобулинови антитела (TGAb), но без сигнификантна дозозависима връзка (29). Проучване на Tronko et al. на жители във и около Чернобил установява повишени anti-TPOAb (32). Също така Agate et al. установяват повишени нива на anti-TPOAb при подрастващи, 13-15 години след чернобилската авария, но без придружена дисфункция на щитовидната жлеза. Според тях облъчването е предизвикало преходна автоимунна реакция (33). В допълнение към облъчването на щитовидната жлеза при радиационни инциденти, интерес представлява изследване на Völzke et al., което установява повишен риск от автоимунни заболявания на щитовидната жлеза при професионално излагане на йонизираща радиация (ниски дози от 1–2 mSv годишно). Резултатите показват хипоехогенност в щитовидната ехография и anti-TPOAb над 200 IU/ml, особено при жените (34). Натрупаните досега доказателства по-скоро подкрепят радиационните ефекти върху индуцирането на антитиреоидни антитела, отколкото клинично значимите автоимунни заболявания.

Лъчево индуцираните увреждания на **паратиреоидните жлези** са проучени сравнително малко и са свързани основно с развитие на **първичен хиперпаратиреоидизъм**. За първи път лъчево индуциран хиперпаратиреоидизъм е докладван през 1975 г. от Rosen et al. при 57-годишна жена, след проведена лъчетерапия в областта на главата и шията (35). Впоследствие е описан след облъчване на главата и шията при доброкачествени и злокачествени заболявания, както и сред оцелелите след атомните бомбардировки в Хирошима (36). Повечето изследвания включват лица, претърпели нискодозова лъчетерапия в детска възраст за доброкачествени заболявания на главата и шията. Проучванията

за връзка между високите дози лъчетерапия, използвани при злокачествени новообразувания, и уврежданията на паратиреоидните жлези са ограничени. Cohen et al. проследяват 4297 пациенти, провели лъчетерапия преди навършване на 16 години, и отчитат, че честотата на хиперпаратиреоидизма след облъчване се увеличава приблизително 2,5 пъти спрямо общата популация, като латентният период е от 20 до 46 год. (37). Проучване на Fujiwara et al., включващо 3948 оцелели след атомните бомбардировки в Хиросима, установява повишен риск от хиперпаратиреоидизъм с увеличаване на дозата (36). Според проучвания на Bondeson et al. не само външното облъчване, но и лъчението с ^{131}I е рисков фактор за развитие на хиперпаратиреоидизъм, и те подчертават, че възрастта по време на лъчетерапията може да бъде от решаващо значение (38).

Лъчево индуцираният **хиперпарадиреоидизъм** се наблюдава рядко и най-често се дължи на аденом или хиперплазия на паратиреоидните жлези. Обикновено се развива при облъчване в детска и юношеска възраст с по-ниски дози (0,9-13,2 Gy) след дълъг латентен период от 25 до 47 год., с по-висока честота при жените. Свръхпроизводство на паратиреоиден хормон (PTH) може да доведе до хиперкалциемия, хипофосфатемия, нефрокалциноза, нефролитиаза и намалена костна плътност, но обикновено се отличава с доброкачествено протичане, като голям брой пациенти са безсимптомни.

Лъчево индуциран хипопаратиреоидизъм се наблюдава изключително рядко при високодозово обширно външно облъчване или при лечение с ^{131}I поради деструкция на паратиреоидните жлези.

НАДБЪБРЕЧНИ ЖЛЕЗИ

Надбъбречните жлези се отличават с висока лъчезрезистентност. Лъчево индуцирани увреждания в тях са наблюдавани предимно при експерименти с опитни животни. Изследвания на Grigoryev et al. след цялостно облъчване на кучета с дози

от 0,21-1,25 Gy установяват хиперфункция, включително увеличаване на кортикалната материя, намаляване нивата на липидите и холестерола и повишаване на ензимната активност през първата година (39). Морфологичните изменения, наблюдавани 2-5 години след облъчването, включват дистрофични и атрофични промени във фасцикуларната и ретикуларната зона, които се увеличават в зависимост от дозата. В гломеруларната зона се наблюдават фокална хипертрофия и хиперплазия при общи дози > 3,75 Gy, които могат да имат компенсаторен характер и да причинят развитие на първичен хипералдостеронизъм 3-5 години след облъчването. Ермакова et al. установяват морфологични изменения в надбъбречните жлези на гризачи, обитаващи 30-километрова зона около АЕЦ Чернобил (40).

При хората лъчево индуцирани увреждания на надбъбречните жлези в резултат на нейното директно облъчване са наблюдавани само в единични случаи, при високи дози. Първичният лъчево индуциран хипокортицизъм се определя като нисък сутрешен серумен кортизол и повишена плазмена концентрация на АСТН. Пациентите с първична надбъбречна недостатъчност могат да имат симптоми на глюкокортикоиден, минералокортикоиден и андрогенен дефицит. Клинично се проявяват с обща отпадналост, безсилие, лесна уморяемост, анорексия, редукция на телло, гадене, повръщане, коремни болки или диария, сменяща се с констипация, хиперпигментация, хипотония, електролитни нарушения (хипонатриемия, хиперкалиемия, метаболитна ацидоза) и др.

ЛАНГЕРХАНСОВИ ОСТРОВИ В ПАНКРЕАСА

Облъчването на панкреаса води до функционални и структурни промени, увеличен риск от ендокринна недостатъчност и захарен диабет, което се проявява години след облъчването. Въпреки че лангерхансовите острови са по-лъчезрезистентни от ацинарните клетки и след облъчване са добре запазени

хистологично, те губят функционалните си възможности. $TD_{5/5}$ за лъчево индуцираните панкреасни увреждания не е известна. QUANTEC (количествен анализ на ефектите на нормалните тъкани в клиниката) и Emami не споменават панкреаса като рисков орган. Редица експериментални проучвания обаче както с опитни животни, така и изследвания на хора, след проведено абдоминално или целотелесно облъчване, съобщават за връзка между облъчването и повишения риск от диабет, особено при подрастващите. За първи път през 1995 г. Teinturier et al. съобщават за неавтоимунна форма на захарен диабет, 20 години след проведена абдоминална лъчетерапия и изказват хипотезата за повишения риск от диабет при облъчване на панкреаса (41). Heijmans et al. изследват ефекта на интраоперативната лъчетерапия (IORT) върху панкреаса с опитни животни и установяват значително намаляване на серумните нива на инсулин, без явен диабет, при дози 30-35 Gy. При дози под 25 Gy не се открива значителна промяна (42). Радиоепидемиологично проучване на Ito, при оцелели след атомните бомбардировки в Хирошима, установява повишен риск от захарен диабет. От 1971 до 1992 г. се наблюдава 2,7-кратно увеличение на разпространението на захарен диабет при мъжете и 3,2-кратно увеличение при жените (43). Проучване на Meacham et al. установява двукратно повишен риск от захарен диабет (особено тип 2) за лица, провели TBI или абдоминално облъчване (44). Изследване на Van Nimwegen et al. потвърждава връзката между лъчетерапията за ходжкинов лимфом и повишения риск от захарен диабет, при 30-годишно проследяване на 2264 пациенти (45). Изследване на De Vathaire et al., включващо деца с проведено абдоминално облъчване, показва, че рискът от диабет нараства силно с увеличаване на дозата в опашката на панкреаса, където са концентрирани островчетата на Лангерханс. Дозата на облъчване в другите части на панкреаса не оказва съществен ефект. В сравнение с необлъчени пациенти, относителният риск от диабет е 11,5%

при получилите 10 Gy или повече в опашката на панкреаса, като се увеличава (до 16%) при облъчване с дози до 20-29 Gy, след което достига плато (46).

Анализирайки информацията от тези и други проучвания, се налага изводът, че радиационни дози над 40 Gy (класическо фракциониране) или над 25 Gy (единична фракция), особено за опашката на панкреаса, са увреждащи за ендокринната функция.

Патогенетичните механизми на лъчево индуцирания диабет не са напълно изяснени. Изследвания на Gemici et al. установяват, че след облъчване настъпва намаляване на бета-клетъчната функция, дължащо се на радиационно индуцирана атрофия на органа (47). Предполага се, че хроничното възпаление играе ключова роля в увреждането на β -клетките. Възможно е провъзпалителни цитокини, като IL-1 β и IFN- γ , да участват в сигнални пътища, причиняващи панкреасна β -клетъчна смърт и дисфункция. Редица изследвания установяват, че хипергликемията стимулира експресията на тиоредоксин взаимодействащия протеин (TXNIP) и свръхпроизводството на ROS, които активират инфлазасомния протеин NLRP3, водещо до дисфункция и смърт на β -клетките. TXNIP е прооксидантен и провъзпалителен протеин, който може да потисне антиоксидантния защитен механизъм и да увеличи оксидативния стрес. Според Zhou et al. TXNIP е критична сигнална молекула, свързваща оксидативния стрес с възпалителното активиране (48). Изследване на Hayashi et al. при оцелели след атомните бомбардировки в Хирошима, установява връзка между HLA хаплотиповете и лъчево индуцирания диабет. Лица със специфични HLA хаплотипове (DQA1*03-DRB1*09 и DQA1*0401-DRB1*08) са с повишен риск от диабет (49).

Стратегиите за смекчаване на ефектите от йонизиращата радиация върху ендокринната система включват основно субституираща терапия – с GH при деца с радиационно индуциран дефицит на GH, с хормони на щитовидната жлеза в случай на техния не-

достиг и повтаряща се периодична инфузия на GnRH в случаи на намалена секреция на гонадотропни хормони след увреждане на хипофизата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доброто познаване на лъчевия толеранс на ендокринните структури, лъчево индуцираните промени, които настъпват в тях, и характе-

ра на радиационното увреждане, познаването на различните фактори, повлияващи риска за пострадиационни увреждания и времето им на проява, патогенетичните механизми, тяхната клинична картина и лечебните мероприятия са от съществено значение за правилната диагноза и поведение на лекарите, което подобрява прогнозата и качеството на живот при тази група пациенти.

Библиография

1. Tan B.C., Kunaratnam N. Hypopituitary dwarfism following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Clinical Radiology*, 1966, 17, 302-304.
2. Larkins G., Martin F.I.R. Hypopituitarism after extracranial irradiation: evidence for hypothalamic origin. *British Medical Journal*, 1973, 1, 152-153.
3. Shalet S.M. Disorders of the endocrine system due to radiation and cytotoxic chemotherapy. *Clinical endocrinology*, 1983, 19(5), 637-659.
4. Little M.D., Shalet S.M., Beardwell C.G. et al. Radiation-induced hypopituitarism is dosedependent. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 1989, 31, 363-373.
5. Gleeson H.K., Shalet S.M. The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumours. *Endocr. Relat. Cancer*, 2004, 11, 589-602.
6. Schmiegelow M., Lassen S., Poulsen H.S. et al. Cranial radiotherapy of childhood brain tumours: growth hormone deficiency and its relation to the biological effective dose of irradiation in a large population based study. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2000, 53, 191-197.
7. Pekic S., Miljic D., Popovic V. Hypopituitarism Following Cranial Radiotherapy. In *Endotext* [Internet], 2018, MD Text. com, Inc.
8. Vance M.L. Hypopituitarism. *N Engl J Med.*, 1994, 330, 1651-1662.
9. Darzy K.H., Shalet S.M. Hypopituitarism following radiotherapy revisited. *Endocr Dev.* 2009, 15, 1-24.
10. Kyriakakis N., Lynch J., Orme S.M. et al. Pituitary dysfunction following cranial radiotherapy for adult-onset non-pituitary brain tumours. *Clin Endocrinol.*, 2015, 84, 372-379.
11. Gurney J.G., Kadan-Lottick N.S., Packer R.J. et al. Childhood Cancer Survivor Study. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors, Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*, 2003, 97, 663-673.
12. Chemaitilly W., Li Z., Huang S. et al. Anterior hypopituitarism in adult survivors of childhood cancers treated with cranial radiotherapy: a report from the St Jude Lifetime Cohort study. *J Clin Oncol.*, 2015, 33, 492-500.
13. Appelman-Dijkstra N.M., Kokshoorn N.E., Dekkers O.M. et al. Pituitary dysfunction in adult patients after cranial radiotherapy: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2011, 96, 2330-2340.
14. Darzy K.H. Radiation-induced hypopituitarism, *Current Opinion in Endocrinology. Diabetes and Obesity*, 2013, 20 (4), 342-353.
15. Jorgensen E.V., Schwartz I.D., Hvizdala E. Neurotransmitter control of growth hormone secretion in children after cranial radiation therapy, *J Pediatr Endocrinol*, 1993, 6, 131-142.
16. Follin C., Fjalldal S., Svård D., et al. Microstructure alterations in the hypothalamus in cranially radiated childhood leukaemia survivors but not in craniopharyngioma patients unaffected by hypothalamic damage. *Clin Endocrinol.*, 2017, 87, 359-366.
17. Grover E.A., Christie A.C., Merritt E.A. Roentgen radiation in the treatment of hyperthyroidism: A statistical evaluation based on 305 cases. *JAMA*, 1929, 92(21), 1730-1734.
18. Ron E., Brenner A. Non-malignant thyroid diseases after a wide range of radiation exposures. *Radiation research*, 2010, 174(6b), 877-888.
19. Yahyapour R., Amini P., Rezapour S. et al. Radiation-induced inflammation and autoimmune diseases. *Military Medical Research*, 2018, 5-9.
20. Nagayama Y. Radiation-related thyroid autoimmunity and dysfunction, *Journal of radiation research*, 2018, 59(S2), 98-107.
21. ICRP, Publication 118, ICRP Statement on Tissue Reactions/Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs – Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context, 2012.
22. Emami B., Lyman J., Brown A. et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 21, 1991.
23. Kim M.Y., Yu T., Wu H.G. Dose-volumetric parameters for predicting hypothyroidism after radiotherapy for head and neck cancer. *Japanese journal of clinical oncology*, 2014, 44(4), 331-337.
24. Zhai R.P., Kong F.F., Du C.R. et al. Radiation-induced hypothyroidism after IMRT for nasopharyngeal carcinoma: clinical and dosimetric predictors in a prospective cohort study. *Oral Oncol*, 2017, 68, 44-9.
25. Fujiwara M., Kamikonya N., Odawara S. et al., The threshold of hypothyroidism after radiation therapy for head and neck cancer: a retrospective analysis of 116 cases. *J Radiat Res*, 2015, 56, 577-82.

26. Sklar C., Whitton J., Mertens A. et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2000, 85, 3227-3232.
27. Chow E.J., Friedman D.L., Stovall M. et al. Risk of thyroid dysfunction and subsequent thyroid cancer among survivors of acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 53, 432-7.
28. Hancock S.L., Cox R.S., McDougall I.R. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med.*, 1991, 325, 599-605.
29. Imaizumi M., Usa T., Tominaga T. et al. Radiation dose-response relationships for thyroid nodules and autoimmune thyroid diseases in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors 55-58 years after radiation exposure. *JAMA*, 2006, 295, 1011-1022.
30. Nagataki S., Shibata Y., Inoue S. et al. Thyroid diseases among atomic bomb survivors in Nagasaki. *JAMA*, 1994, 272, 364-370.
31. Lyon J.L., Alder S.C., Stone M.B. et al. Thyroid disease associated with exposure to the Nevada nuclear weapons test site radiation: a reevaluation based on corrected dosimetry and examination data. *Epidemiology*, 2006, 17, 604-614.
32. Tronko M., Kravchenko V., Fink D. et al. Iodine excretion in regions of Ukraine affected by the Chernobyl Accident: experience of the Ukrainian-American cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases. *Thyroid*, 2005, 15, 1291-1297.
33. Agate L., Mariotti S., Elisei R. et al. Thyroid autoantibodies and thyroid function in subjects exposed to Chernobyl fallout during childhood: evidence for a transient radiation-induced elevation of serum thyroid antibodies without an increase in thyroid autoimmune disease. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2008, 93, 2729-2736.
34. Völzke H., Werner A., Wallaschofski H. et al. Occupational exposure to ionizing radiation is associated with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(8), 4587-4592.
35. Rosen I.B., Strawbridge H.G., Bain J. A case of hyperparathyroidism associated with radiation to the head and neck area. *Cancer*, 1975, 36(3), 1111-1114.
36. Fujiwara S., Sposto R., Ezaki H., et al. Hyperparathyroidism among atomic bomb survivors in Hiroshima. *Radiation research*, 1992, 130(3), 372-378.
37. Cohen J., Gierlowski T.C., Schneider A.B. A prospective study of hyperparathyroidism in individuals exposed to radiation in childhood. *JAMA*, 1990, 264(5), 581-584.
38. Bondeson A.G., Bondeson L., Thompson N.W. Hyperparathyroidism after treatment with radioactive iodine: not only a coincidence? *Surgery*, 1989, 106(6), 1025-1027.
39. Grigoryev Y.G., Popov V.I., Shifirkin A.V. et al. Somatic Effects of Chronic Gamma Irradiation, *Energoatomizdat*. Moscow., 1986.
40. Ermakova O.V. Comparative morphological analysis of peripheral endocrine glands in small mammals inhabiting areas with high levels of radioactive pollutants and exposed to chronic irradiation in laboratory experiments. *Radiatsionnaya biologiya, radioecologia*, 2010, 50(4), 391-397.
41. Teinturier C., Tournade M.F., Caillat-Zucman S. et al. Diabetes mellitus after abdominal radiation therapy. *Lancet*, 1995, 346, 633-634.
42. Heijmans H.J., Mehta D.M., Kleibeuker J.H. et al. Intraoperative irradiation of the canine pancreas: short term effects. *Radiother Oncol.*, 1993, 29:347-51.
43. Ito C. Trends in the prevalence of diabetes mellitus among Hiroshima atomic bomb survivors. *Diabetes Res Clin Pract.*, 1994, 24, 29-35.
44. Meacham L.R., Sklar C.A., Li S. et al. Diabetes mellitus in long-term survivors of childhood cancer: increased risk associated with radiation therapy: a report for the childhood cancer survivor study. *Arch Intern Med.*, 2009, 169(15), 1381-1388.
45. Van Nimwegen F.A., Schaapveld M., Janus C.P. et al. Risk of diabetes mellitus in long-term survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.*, 2014, 32(29), 3257-3263.
46. de Vathaire F., El-Fayech C., Ayed F.F.B. et al. Radiation dose to the pancreas and risk of diabetes mellitus in childhood cancer survivors: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.*, 2012, 13(10), 1002-1010.
47. Gemici C., Sargin M., Uygun-Bayramicli O. et al. Risk of endocrine pancreatic insufficiency in patients receiving adjuvant chemoradiation for resected gastric cancer. *Radiother Oncol.*, 2013, 107, 195-9.
48. Zhou R., Tardivel A., Thorens B. et al. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation. *Nature immunol.*, 2010, 11(2), 136-140.
49. Hayashi T., Fujiwara S., Morishita Y. et al. HLA haplotype is associated with diabetes among atomic bomb survivors. *Hum Immunol.*, 2003, 64(9), 910-916.

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Вили Захариев, дм
Катедра "Превантивна медицина"
Университетска болница "Царица Йоанна"
Медицински университет
ул. "Бяло море" № 8
1527 София
тел: 02 94 32 252, 02 94 32 550
e-mail: vilislavchev@abv.bg

Address for correspondence:

Assoc. Prof. Vili Zahariev, MD, PhD
Department of Preventive Medicine
University Hospital "Tsaritsa Ioanna"
Medical University
8, Byalo more Str.
Bg – 1527 Sofia
tel.: 02 94 32 252, 02 94 32 550
e-mail: vilislavchev@abv.bg

АНТИФОСФОЛИПИДЕН СИНДРОМ

Д. Василиу

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

Резюме. Антифосфолипидният синдром (АФС) е придобито аутоимунно заболяване, което се проявява клинично като рецидивираща венозна или артериална тромбоза, а при бременни – със загуба на плода. Характерните отклонения от нормалните лабораторни резултати при АФС включват постоянно повишени нива на антитела, насочени срещу мембранните анионни фосфолипиди (т.е. антикардиолипинови [aCL] антитела, антифосфатидилсерин) или свързаните с тях плазмени протеини, предимно бета-2 гликопротеин I (аполипопротеин H), антипротромбин (aPT), антианексин V, или данни за циркулиращ антикоагулант. Имунологичният скрининг се провежда за диференциална диагноза при пациенти със системни заболявания като лупус еритематозус, и особено при едновременно съществуване и на двете заболявания.

Ключови думи: антифосфолипиден синдром, артериални тромбози, антикардиолипинови антитела, бета-2 гликопротеин I

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

D. Vassiliou

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

Abstract. Antiphospholipid syndrome (APS) is an acquired autoimmune disorder that manifests clinically as recurrent venous or arterial thrombosis and/or fetal loss. Characteristic laboratory abnormalities in APS include persistently elevated levels of antibodies directed against membrane anionic phospholipids (ie, anticardiolipin [aCL] antibody, antiphosphatidylserine) or their associated plasma proteins, predominantly beta-2 glycoprotein I (apolipoprotein H), antiprotrombin (aPT), anti-annexin V; or evidence of a circulating anticoagulant. The immunological screening proceeded and their combination is very important in the differential diagnosis at patients with systemic diseases such as lupus erythematosus. Especially when these two diseases are existing simultaneously.

Key words: APS, arterial thrombosis, anticardiolipin antibody, beta-2 glycoprotein I

Антифосфолипидният синдром (АФС) е придобито аутоимунно заболяване, което се проявява клинично като рецидивираща венозна или артериална тромбоза, а при бременни – със загуба на плода. Характерните отклонения от нормалните лабораторни резултати при АФС включват постоянно повишени нива на антитела, насочени срещу мембранните анионни фосфолипиди (т.е. антикардиолипинови [aCL] антитела, антифосфатидилсерин), или свързаните с тях плазмени протеини, предимно бета-2 гликопротеин I (апо-

липопротеин H), или данни за циркулиращ антикоагулант.

ПРЕДСТАВЯНЕ И ДИАГНОСТИЦИРАНЕ

Съществуват различни термини за АФС. За съжаление, някои синоними са и обърквачи. Например терминът синдром на лупусен антикоагулант (ЛА) може да бъде подвеждащ – първо, защото пациентите с АФС може да не са непременно със системен лупус еритематозус (СЛЕ), и второ, защото, въпреки че синдромът на лупусен антикоагулант има ан-

тикоагулантен ефект *in vitro*, той се проявява клинично с тромботични, а не с хеморагични усложнения. В опит да се избегне по-нататъшно объркване, ще използваме АФС като предпочитан термин за клиничния синдром (както е описано по-долу).

При някои пациенти с АФС няма данни за определено свързано заболяване, докато при други АФС възниква във връзка със СЛЕ или друго ревматично или аутоимунно заболяване. Традиционно те са наричани съответно първични или вторични АФС. Понастоящем обаче предпочитаната терминология е АФС със или без свързано ревматично заболяване. Въпреки че антифосфолипидните антитела са клинично свързани с АФС, не е ясно дали участват в патогенезата, или са епифеномен. (Установено е, че до 5% от здравите индивиди имат антифосфолипидни антитела.)

Като цяло, схемите на лечение при АФС трябва да бъдат индивидуализирани съобразно текущия клиничен статус на пациента и анамнестичните данни за тромботични събития. При асимптомни индивиди, при които резултатите от кръвни тестове са положителни, не се налага специфично лечение. Необходима е профилактика по време на операция или хоспитализация, както и контрол на всяко свързано аутоимунно заболяване. При тези условия широка употреба намира аспирин в ниски дози, въпреки че ефективността му все още не е доказана. При тромбоза е необходимо да се извърши пълна антикоагулация с интравенозен или подкожен хепарин, последвана от терапия с варфарин.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

При АФС се променя хомеостатичното регулиране на кръвосъсирването, но механизмите на тромбозата все още не са определени. Според една от хипотезите се касае за дефект в клетъчната апоптоза, което излага мембранните фосфолипиди на свързване с различни плазмени протеини, като бета-2 гликопротеин I. След свързването се образува фосфолипид-протеинов комплекс, като

неоепитопите остават открити и впоследствие се превръщат в мишена на аутоантитела. Последните данни показват, че оксидираният бета-2 гликопротеин I е способен да се свързва и да активира дендритни клетки по начин, подобен на активирането от toll-подобния рецептор 4 (TLR-4), което може да увеличи производството на аутоантитела.

Други предложени механизми за хиперкоагулационен ефект на антифосфолипидните антитела, които евентуално зависят от бета-2 гликопротеин I, включват:

- Образуване на антитела срещу факторите на кръвосъсирване, включително протромбин, протеин C, протеин S и анексини.
- Активиране на тромбоцитите за подобряване на адхезията на ендотелните клетки.
- Активиране на съдовите ендотелни клетки, което от своя страна улеснява свързването на тромбоцитите и моноцитите.
- Реакция на антителата към окисления липопротеин с ниска плътност, което предразполага към атеросклероза и инфаркт на миокарда.

Комплементното активиране се възприема все повече като възможен значим фактор на патогенезата на АФС. Новите данни от миши модели показват, че антифосфолипид-медираното комплементно активиране може да бъде основна причина за загуба на бременност. Клинично, поредицата от събития, водеща до хиперкоагулация и рецидивираща тромбоза, може на практика да засегне всяка органна система, включително:

- Периферната венозна система (дълбока венозна тромбоза [ДВТ])
- Централната нервна система (инсулт, синусова венозна тромбоза, гърчове, хорея, обратим синдром на мозъчната вазоконстрикция)
- Периферната нервна система (периферна невропатия, включително синдром на Guillain-Barré)
- Хематологичната система (тромбоцитопения, хемолитична анемия)
- Бременност (загуба на бременност, еклампсия)

- Белодробната система (белодробна тромбоемболия [БТЕ], белодробна хипертония)
- Кожната (ливедо ретикуларис, пурпура, инфаркти/улцерация)
- Сърцето (валвулопатия на Libman-Sacks, инфаркт на миокарда, диастолна дисфункция)
- Очите (амавроза, ретинална тромбоза)
- Надбъбречната жлеза (инфаркт/хеморагия)
- Мускулно-скелетната система (аваскуларна некроза на костите)
- Бъбреците (тромботична микроангиопатия)
- Бъбреците са основните прицелни органи при АФС. Нефропатията при АФС се характеризира с вазооклузивни лезии на малките съдове, което се асоциира с фиброзна интимална хиперплазия на интерлобуларните артерии, реканализиране на тромби в артериите и артериолите и огнищна атрофия.

Предложена е "two-hit" теория (теория на двойното попадение), при която вторият рисков фактор (възраст, хипертония, захарен диабет, затлъстяване, тютюнопушене, бременност, операция, друго генетично хиперкоагулационно състояние) потиска тромботичните ефекти на антифосфолипидите.

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

Честота

Действителната честота на антифосфолипидния синдром при общата популация е неизвестна. Един до пет процента от здравите хора имат антифосфолипидни антитела. Счита се, че честотата на АФС е приблизително 5 на 100 000 души годишно, а разпространението е приблизително 40-50 на 100 000 души. Обикновено антифосфолипидни антитела се срещат по-често при възрастни хора. Затова положителните резултати при титрирането трябва да се интерпретират внимателно при тази популация. Антифосфолипидни антитела се откриват при приблизително 30-40% от пациентите със СЛЕ, но само около 10% имат клинично АФС. Приблизително половината от случаите на АФС не са свързани с друго ревматично заболяване. В изпитване с

участието на 100 пациенти с потвърдена венозна тромбоза и без анамнеза за СЛЕ, антифосфолипидни антитела са открити при 24%, а лупусен антикоагулант – при 4%.

Антифосфолипидните изследвания са положителни при приблизително 13% от пациентите с мозъчен инсулт, при 11% с инфаркт на миокарда, при 9,5% от пациентите с дълбока венозна тромбоза и при 6% от бременните жени.

Смъртност и заболяемост

АФС може да има принос за повишаване на честотата на инсулт или инфаркт на миокарда, особено при по-млади хора. Инсулт може да се развие вторично на *in situ* тромбоза или емболизация, произтичаща от клапните лезии при (стерилен) ендокардит на Libman-Sacks, които може да се наблюдават при пациенти с АФС. Сърдечноклапното заболяване може да бъде достатъчно тежко, за да се наложи замяна на клапата. Рецидивиращата белодробна емболия или тромбоза може да доведе до животозастрашаваща белодробна хипертония. Катастрофалният антифосфолипиден синдром (КАФС) е рядка, сериозна и често фатална проява (с приблизително 50% смъртност), характеризираща се с мултиорганни инфаркти в рамките на период от няколко дни до няколко седмици.

Късна спонтанна загуба на плода (във втори или трети триместър) е често срещана; това обаче може да се случи по всяко време на бременността. Рецидивираща ранна загуба на плода (< 10 седмици на бременността) също е възможна.

Демографски данни за раса, пол и възраст

Не са документирани данни за преобладаващи случаи на първичен АФС при определена раса, въпреки че СЛЕ се среща по-често при афроамериканската и латиноамериканската популация.

Документирани са данни за преобладаващи случаи, особено на вторичен АФС, при жени. Това доказва връзката на АФС със СЛЕ и други заболявания на съединителната тъкан, които също имат превес при жените.

АФС се наблюдава по-често при млади хора и хора на средна възраст; проявява се обаче и при деца и хора в напреднала възраст. Съобщавано е също и за начало на заболяването при деца на 8-месечна възраст. В международен регистър на случаите на АФС в детска възраст пациентите без свързано ревматично заболяване са по-млади и с по-висока честота на артериални тромботични събития, докато пациентите със свързано ревматично заболяване са по-възрастни и с по-висока честота на венозни тромботични събития, свързани с хематологични и кожни прояви.

АНАМНЕЗА

Антифосфолипидният синдром (АФС) е хетерогенно разстройство по отношение на клиничните прояви и обхвата на автоантитела. През 2006 г., в заявление за международен консенсус бяха публикувани ревизираните критерии за диагностициране на АФС. За да бъде класифициран пациент с АФС, той трябва да отговаря поне на един клиничен и един лабораторен критерий (дискутирани в „Лабораторни изследвания“).

Клиничните критерии включват съдова тромбоза и заболяемост при бременни жени. Съдовата тромбоза се определя като един или повече клинични епизоди на артериална, венозна тромбоза или тромбоза на малките кръвоносни съдове във всяка тъкан или орган, потвърдена с находки от образни изследвания, доплерови изследвания или хистопатология.

Тромбоза може да настъпи в мозъчносъдовата система, артериалната или венозната система в крайниците, чернодробните вени, бъбречните вени, очните артерии или вени, или в надбъбречни жлези. Изследването е оправдано, ако при по-млад човек е снета анамнеза за дълбока венозна тромбоза (ДВТ), белодробна емболия (БЕ), остра исхемия, инфаркт на миокарда или инсулт (особено рецидивиращ) при по-млади хора (мъже на възраст < 55 години и жени < 65 години) или при отсъствие на други рискови фактори.

Заболяемостта при бременни жени се определя от:

- Един или повече спонтанни аборта в по-късна бременност (> 10-а гестационна седмица)
- Едно или повече преждевременни раждания на морфологично здраво новородено във или преди 34 г.с. поради тежка прееклампсия или еклампсия, или тежка плацентна недостатъчност
- Три или повече необясними, последователни спонтанни аборта преди 10 г.с.

Лабораторните критерии включват някои от следните:

- Средни до високи нива на IgG или IgM антикардиолипин (aCL), анти-бета-2 гликопротеин I
- Лупусен антикоагулант най-малко два пъти над нормата през най-малко 12 седмици.

При висока степен на клинично съмнение може да се пристъпи и към изследване на нови антитела, които не са посочени в критериите от 2006 г., въпреки че в някои случаи тези методи може да не са достъпни.

Други клинични признаци, които са свързани с антифосфолипидите и са признати със заявлението за консенсус от 2006 г., но не са включени в критериите, са заболяване на сърдечната клапа, ливедо ретикуларис, тромбоцитопения, нефропатия и неврологични прояви.

Следователно анамнезата за някое от изброените по-долу състояния би трябвало да предизвика у лекаря съмнения за АФС:

- Тромбоза (напр. ДВТ/БТЕ, инфаркт на миокарда, преходна исхемична атака [ПИА] или инсулт, особено ако е рецидивиращ, в по-ранна фаза или при отсъствие на други установени рискови фактори)
- Спонтанен аборт (особено във втори или трети триместър или рецидивиращ) или преждевременно раждане
- Анамнеза за сърдечен шум или сърдечни клапни вегетации
- Анамнеза за хематологични отклонения като тромбоцитопения или хемолитична анемия

- Анамнеза за нефропатия
- Нетромботични неврологични симптоми като мигренозно главоболие, хорея, гърчове, трансверзален миелит, синдром на Guillain-Barré или деменция (рядко)
- Надбъбречна недостатъчност по неизяснени причини
- Авакуларна некроза на костите при отсъствие на други рискови фактори
- Белодробна хипертония.

Физикални

Кожните прояви включват:

- Ливедо ретикуларис
- Повърхностен тромбофлебит
- Язви на краката
- Болезнена пурпура
- Сплинтер хеморагии

Констатациите, свързани с венозна тромбоза, включват:

- Оток на крака (ДВТ)
- Асцит (синдром на Budd-Chiari)
- Тахипнея (белодробна емболия)
- Периферни отоци (тромбоза на бъбречната вена)
- Отклонения в резултатите от фундоскопия (тромбоза на ретиналната вена).

Свързаните с артериална тромбоза находки включват:

- Отклонения в резултатите от неврологични изследвания (напр. инсулт)
- Дигитални язви
- Гангрена на дистални крайници
- Признаци за инфаркт на миокарда
- Сърдечен шум (често аортен) или митрална недостатъчност (ендокардит на Libman-Sacks)
- Отклонения в резултатите от фундоскопия (оклузия на ретиналната вена).

Причини

АФС е автоимунно заболяване с неустановен произход. Търсенето на възможни задействащи механизми разкрива широк спектър от свързани автоимунни или ревматични заболявания, инфекции и лекарства, свързани с лупусни антикоагулантни или антифосфоли-

пидни антитела. Тези връзки в крайна сметка може да бъдат ключ към разгадаването на етиологията на АФС. Значителен процент от хората с определени автоимунни или ревматични заболявания имат също и антифосфолипидни антитела.

Честите автоимунни или ревматични заболявания и процентът на засегнатите пациенти с антифосфолипидни антитела са посочени по-долу, без това да са пациенти с клиничен АФС:

- СЛЕ – 25-50%
- Синдром на Sjögren – 42%
- Ревматоиден артрит – 33%
- Автоимунна тромбоцитопенична пурпура – 30%
- Автоимунна хемолитична анемия – неизвестен
- Псориатичен артрит – 28%
- Системна склероза – 25%
- Смесено заболяване на съединителната тъкан – 22%
- Ревматична полимиалгия или гигантски клетъчен артериит – 20%
- Синдром на Behçet – 20%.

Инфекциите, свързани с АФС, включват:

- Сифилис
- Хепатит С
- HIV инфекция
- Инфекция с човешки Т-клетъчен лимфотропичен вирус тип 1
- Малария
- Бактериална септицемия.

Лекарствата, свързани с АФС, включват:

- При сърдечни заболявания – прокаинамид, хинидин, пропранолол, хидралазин
- Невролептици или при психични заболявания – фенитоин, хлорпромазин
- Други – интерферон-алфа, хинин, амоксицилин.

Някои ваксини също се асоциират с АФС. Например ваксинирането с тетаничен токсин може да предизвика образуване на антитела, които реагират кръстосано с β -2 гликопротеин I поради мимикрията между двете молекули.

Може да се включи и генетична предразположеност:

- Роднини на лица с установен АФС е по-вероятно да имат антифосфолипидни антитела. Едно изпитване показва честота от 33%.
- Установена е връзка между антифосфолипидните антитела и носителите на някои HLA гени, вкл. DRw53, DR7 (най-вече при хора от латиноамерикански произход) и DR4 (най-вече при бели).

Диагностични съображения

Други проблеми, които трябва да се имат предвид при диференциалните диагнози, включват:

- Хиперкоагулационни състояния: злокачествено заболяване, употреба на орални контрацептиви и хормонална заместителна терапия, хомоцистеинемия, дефицит на антитромбин III, дефицит на протеин С или S, фактор V Leiden мутация, мутация на протромбин A20210, антипротромбинови антитела
- Атеросклеротично съдово заболяване, вкл. множествена холестеролна емболия
- Системен некротизиращ васкулит.

Диференциални диагнози:

- Дисеминирана интраваскуларна коагулация
- Инфекциозен ендокардит
- Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП).

Лабораторни изследвания

Отличителен резултат от лабораторните изследвания за определяне на антифосфолипидния синдром е наличието на антитела срещу фосфолипидите или отклонения в резултатите на фосфолипиди-зависимите тестове за кръвосъсирване. В допълнение към изброените клинични критерии, за класифицирането на АФС е необходим поне един от следните лабораторни критерии:

- Наличие на лупусен антикоагулант (ЛА) в плазмата от две или повече изследвания на интервал от поне 12 седмици
- Наличие на умерени до високи нива на антикардиолипин (aCL) (IgG или IgM) в

серума или плазмата (т.е. > 40 IgG фосфолипидни единици (GPL)/mL или IgM фосфолипидни единици (MPL)/mL или > 99-ия персентил) от две или повече изследвания на интервал от поне 12 седмици

- Наличие на умерени до високи нива на анти-бета-2-гликопротеин I-антитела (IgG или IgM) в серума или плазмата (> 99-ия персентил) от две или повече изследвания на интервал от поне 12 седмици.

Антикардиолипиновите антитела реагират предимно на мембранни фосфолипиди, като кардиолипин и фосфатидилсерин. От 3-те известни изотипа на антикардиолипин (т.е. IgG, IgM, IgA), IgG корелира най-добре с тромботични събития. Кардиолипин е доминантният антиген, използван при повечето серологични тестове за сифилис; следователно тези пациенти може да имат фалшивоположителен тест за сифилис.

Литературните данни показват, че абнормната лупусна антикоагулантна находка е резултат от лабораторно изследване, демонстриращо най-голям риск от тромбоза. Лупусният антикоагулант е насочен срещу плазмените кръвосъсирващи молекули. *In vitro* това взаимодействие води до парадоксално удължаване на анализите на кръвосъсирването, като активирано частично тромбопластиново време (aPTT), тест с каолин за времето на съсирване на кръвната плазма и тест на Ръсел със змийска отрова (DRVVT). Наличието на лупусен антикоагулант се потвърждава чрез смесване на нормална, бедна на тромбоцити плазма с плазма на пациента. Ако факторът на кръвосъсирването е недостатъчен, добавянето на нормална плазма коригира продължителното време на съсирване. Ако времето на съсирване не се нормализира по време на изследванията със смесване, се отчита наличие на инхибитор; отсъствието на инхибитор на специфичен фактор на кръвосъсирването потвърждава наличието на лупусен антикоагулант.

Понастоящем се провеждат много проучвания при пациенти, стратифицирани според риска, въз основа на профила на антифосфолипидите, титрите на антифосфолипидите,

свързаните автоимунни заболявания и други сърдечно-съдови рискови фактори. „Тройно-позитивните“ пациенти (лупусен антикоагулант, анти-бета-2-гликопротеинови антитела, АС антитела) са с най-висок риск от тромбоза или проблемна бременност и евентуален рецидив. В процес на разработване са стандартизирани системи за оценка като Оценка на антифосфолипидния синдром в глобален план (GAPSS).

Пациентите с АФС може да имат едно или повече отклонения в резултатите от тези лабораторни изследвания; при пациенти, при които има съмнения за АФС, трябва да се направят следните лабораторни изследвания:

- Антикардиолипинови антитела (IgG, IgM)
- Анти-бета-2 гликопротеин I антитела (IgG, IgM)
- Активирано частично тромбoplastиново време (aPTT)
- Изследвания за лупусен антикоагулант, като тест на Ръсел със змийска отрова (DRVVT) (препоръчва се праг от приблизително 1,6 за съотношението на DRVVT, което ще помогне за различаването на АФС от не-АФС)
- Серологичен тест за сифилис (фалшиво-положителен резултат)
- ПКК (тромбоцитопения, хемолитична анемия).

Изпитване при 97 бременни жени с предходна анамнеза за АФС показва, че изготвянето на профил на антифосфолипидните антитела за определяне на риска през бременността може да се извърши най-добре през първия триместър. Latino et al. съобщават, че категоризирането на риска през бременността предсказва резултата от нея с по-голяма точност от категоризацията преди бременността (съответно 91,8% спрямо 82,5%).

Тромбоцитопенията е сравнително често срещана при хора с АФС (22% при представяне, 30% кумулативно) и по тази причина се асоциира с парадоксална тромбоза. Пациентите с брой на тромбоцитите под 50 000/ μ L обаче може да бъдат изложени на повишен риск от кървене. Хемолитичната анемия е добре

описана при пациенти с АФС и се свързва с IgM антикардиолипинови антитела.

Възможно е да се наблюдават по-ниски нива на антинуклеарни антитела, но това не означава непременно съпътстващ СЛЕ.

Допълнителни антитела, насочени срещу фосфолипидните/фосфолипидно-протеиновите комплекси, чиито изследвания могат да бъдат от полза в някои случаи (серонегативен АФС, тъй като не е част от критериите на консенсуса от 2006 г.), включват :

- IgA антикардиолипини
- IgA бета-2 гликопротеин I
- Антифосфатидилсеринови антитела
- Антифосфатидилетаноламинови антитела
- Антитромбинови антитела
- Антитела срещу фосфатидилсерин-протромбиновия комплекс.

Образни изследвания

Образните изследвания помагат за потвърждаване на тромботичното събитие. Примери за това са използването на компютърна томография (КТ) или ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) на:

- Мозъка (за инсулт)
- Гръдния кош (за белодробна емболия)
- Корема (за синдром на Budd-Chiari).

Препоръчва се доплерово изследване за евентуално откриване на ДВТ.

Двуизмерните находки от ехокардиографията може да покажат асимптомното задебеляване на сърдечната клапа, вегетации или клапна недостатъчност. Най-честият клапен дефект, откриван при пациенти с ендокардит на Libman-Sacks, е аортна или митрална недостатъчност.

Хистологични находки

За разлика от възпалителните автоимунни заболявания хистологичните изследвания на кожата или на други засегнати тъкани разкриват невъзпалителна лека форма на тромбоза без признаци на периваскуларно възпаление или левкоцитокластичен васкулит. Съответно биопсичните проби от засегнатите бъбреци показват микротромби в гломерулните капилляри и малките артерии.



Пациентите с антифосфолипиден синдром може да бъдат оценявани в амбулаторна среда. Необходима е стационарна оценка, ако пациентът е със значимо клинично събитие. Пациентите с КАФС се нуждаят от интензивно наблюдение и лечение, често в интензивно отделение.

Като цяло, схемите на лечение при АФС трябва да бъдат индивидуализирани съобразно текущия клиничен статус на пациента и анамнезата за тромботичните събития. Асимптомните пациенти, при които резултатите от кръвни тестове са положителни, не се нуждаят от специално лечение.

ПРЕВЕНЦИЯ

Необходимо е да се премахнат другите рискови фактори, като орални контрацептиви, тютюнопушене, хипертония или хиперлипидемия. Необходима е профилактика по време на операция или хоспитализация, както и контрол на всяко свързано аутоимунно заболяване.

При това заболяване широко приложение намира аспиринов в ниски дози. Ефективността на нискодозов аспирин като основна превенция на АФС обаче остава недоказана. Според съобщения клопидогрел е от полза при пациенти с АФС и може да бъде полезен при алергичните към аспирин.

При пациенти със системен лупус еритематозус може да се обмисли прилагането на хидроксихлорохин, който проявява присъщи анти тромботични свойства.

Препоръчително е да се помисли за употреба на статини, особено при пациенти с хиперлипидемия.

ЛЕЧЕНИЕ НА ТРОМБОЗА

Необходимо е да се проведе пълна антикоагулация с хепарин за интравенозно или подкожно приложение, последвана от терапия с варфарин. Въз основа на най-новите данни относно INR е доказано, че най-безопасно е поддържане на международното нормализирано отношение (INR) между 2,0-3,0 при венозна тромбоза и 3,0 при артериална

тромбоза. Пациентите с рецидивиращи тромботични събития трябва да поддържат INR около 3,0-4,0. При тежки или рефрактерни случаи може да се използва комбинация от варфарин и аспирин. Лечението на значими тромботични събития при пациенти с АФС обикновено продължава през целия живот.

Не съществуват данни за новите орални антикоагуланти (напр. директни инхибитори на тромбин и инхибитори на фактор Ха) при АФС. Понастоящем тези лекарства може да се прилагат при пациенти с алергия/непоносимост към варфарин или със слаб антикоагулантен контрол. В момента се провеждат две изпитвания на инхибитора на фактор Ха ривароксабан: *Ривароксабан за антифосфолипиден синдром (RAPS)* и *Ривароксабан при антифосфолипиден синдром (TRAPS)*.

По информация на *Arachchillage et al.* в изпитването RAPS при 111 новопостъпили пациенти с АФС, всички с предходен венозен тромбоемболизъм и приемащи варфарин, се откриват значително по-високи нива на маркери за комплементно активиране, отколкото при нормалните контроли. На 42-ия ден пациентите в изпитването, рандомизирани към ривароксабан ($n = 55$), са имали по-ниски нива на комплемента C3a, C5a и SC5b-9 в сравнение с останалите на варфарин. По мнението на тези автори освен антикоагулантния ефект ривароксабан може да е от полза при пациенти с АФС и чрез ограничаване на комплементното активиране.

Ритуксимаб може да се има предвид при рецидивираща тромбоза въпреки прилагането на подходяща антикоагулация. Нерандомизирано проспективно проучване показва, че ритуксимаб е ефективен при антифосфолипидни прояви, които не са включени в критериите (т.е. тромбоцитопения и кожни язви).

АФС И БРЕМЕННОСТ

В насоките на Американската колегия по акушерство и гинекология (основаващи се главно на консенсуса и експертно мнение [ниво

СJ) се препоръчва жените с АФС и анамнеза за тромбоза при предишни бременности да приемат профилактично антикоагуланти по време на бременността и за 6 седмици след раждането. За жени с АФС без анамнеза за тромбоза в насоките се посочва, че клинично наблюдение или употреба на хепарин за профилактика преди раждането и антикоагулация за 6 седмици след раждането са оправдани.

Профилактиката по време на бременност се извършва с подкожен хепарин (за предпочитане нискомолекулен [LMWH]) и ниска доза аспирин). Терапията се спира по време на раждането и се възобновява след това, като продължава 6-12 седмици или дългосрочно при пациентки с анамнеза за тромбоза.

Европейската лига за борба с ревматизма (EULAR) публикува препоръки за женско здраве и контрол на семейното планиране, асистираната репродукция, бременността и менопаузата при пациентки със СЛЕ и/или АФС. EULAR също препоръчва употреба на хепарин и ниски дози аспирин за профилактика при бременни с АФС.

Варфарин е противопоказан при бременност. Кърмещите жени може да използват хепарин и варфарин.

Кортикостероидите не са доказали ефективността си при пациенти с първичен АФС и за тях е доказано, че повишават заболяемостта по време на бременността и честотата на преждевременно раждане.

За съжаление, настоящото лечение не успява да предотврати усложнения при 20-30% от случаите на бременност при жени с АФС. Ретроспективните клинични проучвания показват, че лечението с хидроксихлорохин може да помогне предотвратяването на усложнения при бременност при жени с антифосфолипиди и АФС и тази стратегия в момента се проучва в рандомизирано контролирано мултицентрово изпитване.

КАТАСТРОФАЛЕН АФС

Пациентите с катастрофален АФС (КАФС) обикновено са тежко болни, като в много от

случаите са с активен СЛЕ. Лечението (което не се основава на контролирани изпитвания) е насочено към свързаните с него смущения (напр. инфекция, СЛЕ) и интензивна антикоагулация, като се има предвид:

- Плазмен обмен
- Циклофосфамид при пациенти със СЛЕ; внимание: употребата при бременност през първия триместър увеличава риска от загуба на плода
- При рефрактерни или рецидивиращи случаи, нови терапии като ритуксимаб и екулизумаб.

ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ

Може да се обмисли поставянето на филтър на долна куха вена при пациенти с АФС, които се нуждаят от спиране на антикоагулацията или които продължават да развиват тромботични усложнения въпреки максималната антикоагулация. Експертите препоръчват избягването на филтри на долна куха вена при остър АФС поради съобщения за нежелани събития, включително тромбоза на долна куха вена и белодробна емболия. След оценка на използването на временни филтри на долна куха вена при пет пациенти с АФС, Baig et al. стигат до извода, че временните филтри могат да бъдат безопасно поставени и отстранени при такива пациенти дори и по време на антикоагулацията.

Тези пациенти се следят и консултират със:

- Ревматолог
- Хематолог
- Невролог, кардиолог, пулмолог, хепатолог, офталмолог (в зависимост от клиничното представяне)
- Акушер с опит във високорисковата бременност.

При вземане на решение дали да се започне антикоагулантна профилактика при пациенти АФС, трябва да се направи внимателна съпоставка на ползите от тези лекарства спрямо значимите рискове. Доживотното приложение на варфарин е стандартно лечение при пациенти с рецидивиращи тромботични събития.

Терапията с хепарин може да се прилага в няколко схеми, както следва:

- Тромботичните събития първоначално се лекуват с интравенозна инфузия на нефракциониран хепарин или терапевтични дози на нискомолекулен хепарин (LMWH) за подкожно приложение и ниски дози на аспирин.
- Нискомолекулен хепарин (LMWH) за подкожно приложение (еноксапарин) може да се използва за профилактика при бременност или тромбоза. За предотвратяване на загуба на плода се използват (20-40 mg/d подкожно) ниски дози, докато по-високи дози (1 mg/kg на всеки 12 часа или 1.5 mg/kg/ден) се прилагат за профилактика на тромбоза при пациенти (независимо дали бременни, или не) с предходни тромботични събития.

Пациентките, които се нуждаят от прилагане на хепарин по време на бременност, трябва да приемат добавки от калций и витамин D, за да се избегне предизвикана от хепарин остеопороза. При лечението с хепарин трябва да се има предвид, че активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT) може да бъде ненадеждно при наличие на циркулиращи антифосфолипидни антитела, тъй като може да е с повишени изходни стойности. В този случай може да бъде от фактор Ха.

Хидроксихлорохинът има антиромботични свойства и е добре да се има предвид при профилактиката на пациенти със СЛЕ и положителен резултат от теста за антифосфолипидни антитела. Използването на хидроксихлорохин и интравенозен имуноглобулин (IVIG) има добри резултати при бременни жени с АФС, които са с повтарящи се епизоди на тромбоза или КАФС, въпреки че са приемали адекватно антиромботично лечение. В допълнение към пълната антикоагулация обикновено се използват плазмен обмен и кортикостероиди при лечението на КАФС. При някои пациенти с КАФС може да се обмисли прилагане на интравенозен имуноглобулин или циклофосфамид. Циклофосфамид обаче повишава риска от загуба на плода през

първия триместър, така че употребата му при бременни жени трябва да се запази за тежки, животозастрашаващи или рефрактерни прояви през втория или третия триместър.

Предполага се, че статините имат потенциално антиромботично действие. Те се препоръчват за АФС при пациенти с хиперлипидемия и евентуално при пациенти с антифосфолипиди и рецидивиращи тромбози въпреки прилагането на адекватна антикоагулация. Прилагането на ритуксимаб е от полза при контролиране на тежка тромбоцитопения, кожни язви и когнитивна дисфункция, свързани с АФС.

В доклади за отделни случаи се описва употребата на екулизумаб, хуманизирано моноклонално антитяло срещу C5 комплементарен протеин при КАФС и фосфолипид-позитивни пациенти.

Антикоагуланти

Стандартната терапия при тромбоза обикновено се състои от хепарин за интравенозно приложение, последван от варфарин. Лечението на бременни пациентки с анамнеза за рецидивираща загуба на плода е спорно, но обикновено включва подкожен хепарин и аспирин.

Варфарин

Интерферира с чернодробния синтез на витамин К-зависими коагулационни фактори. Дългосрочното приложение на варфарин е задължително за АФС при пациенти с рецидивиращи тромботични събития. Предложена е титрирана доза за поддържане на INR в терапевтичен обхват.

Еноксапарин (Lovenox)

Нискомолекулен хепарин (LMWH). Най-голям опит; съществуват и други нискомолекулни хепаринови препарати.

Хепарин

Използва се за болнично лечение като продължителна инфузия при преминаване към лечение с варфарин до постигане на терапевтично INR. Може да се прилага подкожно като заместител на варфарин при опити за забременяване или като временна антикоа-

гулация при натоварване с варфарин в амбулаторни условия.

Аспирин

Въпреки че ефективността му не е доказана при самостоятелна употреба, повечето клиницисти използват аспирин с хепарин за подкожно приложение при бременни пациентки с АФС. Приемът на аспирин трябва да започне заедно с опитите за забременяване.

Антималарийни лекарства

Като терапия за профилактика тези лекарства може да имат допълнителен антикоагулантен ефект при пациенти със СЛЕ.

Хидроксихлорохин (Plaquenil)

Най-честата антималарийна терапия при пациенти с АФС, най-вече поради отличния профил на безопасност.

Имуносупресивни лекарства

Да се помисли за прилагане на имуносупресивни лекарства в определени случаи (напр. рефрактерен АФС, КАФС).

Циклофосфамид (Endoxan, Neosar)

Като алкилиращо вещество механизмът на действие на активните метаболити може да включва кръстосано свързване на ДНК, което да попречи на растежа на нормални и неопластични клетки. Ефективността му не е доказана при АФС.

Кортикостероиди

В някои случаи на специфични нетромботични автоимунни прояви (напр. клинично значима тромбоцитопения) се използват кортикостероиди.

Преднизон (Deltasone, Orasone, Sterapred)

Имуносупресор за лечение на автоимунни заболявания. В някои случаи води до намаляване на възпалението чрез намаляване на повишената капилярна пропускливост и потискане на полиморфонуклеарната активност. Полезен при лечението на цитопении.

Имуномодулаторни лекарствени средства

Тези лекарства взаимодействат с процеси, които стимулират имунните реакции по различни причини.

Интравенозни имунни глобулини, 5% (Gamtagard, Gamimune)

Посочените признаци може да бъдат от значение за ефикасността: неутрализирането на циркулиращи миелинови антитела чрез антиидиотипни антитела, низходящото регулиране на провъзпалителни цитокини (вкл. IFN- γ), блокирането на Fc рецептори върху макрофагите, супресията на хелперни/индукторни Т- и В-клетки и аугментацията на супресорните Т-клетки, блокирането на комплементната каскада, стимулирането на ремиелинизацията и 10% повишаване на индекса на IgG в гръбначномозъчната течност. Може да бъдат ефективни при АФС.

Трябва да се има предвид:

- Внимателно проследяване на дозите и INR, ако е приложимо.
- Внимателно наблюдение на пациента за клинични събития.
- Уверете се, че се полагат грижи за основните заболявания на съединителната тъкан.

Прилагани лекарства в стационарни и извънболнични условия

Тези лекарства включват хепарин, варфарин, аспирин и в определени случаи – хидроксихлорохин, интравенозен имуноглобулин и кортикостероиди.

Кортикостероиди рядко се използват за лечение при рецидивираща загуба на плода поради повишения риск от заболяване на майката. Обикновено кортикостероиди се прилагат при специфични нетромботични прояви, като асоциирана тромбоцитопения, автоимунна хемолитична анемия или лечение на основно заболяване на съединителната тъкан.

При необходимост антихипертонични лекарства и антихиперлипидемични средства, включително статини, ако е уместно.

Когато се лекува сериозно болен с КАФС, е необходимо преместването му на място, където може да се извърши плазмен обмен или да се приложи интравенозен имуноглобулин или циклофосфамид, ако е необходимо.

ПРЕВЕНЦИЯ

Пациентът трябва да бъде инструктиран да избягва пушенето, употребата на орални контрацептиви или естроген-заместваща терапия, както и продължителното обездвижване.

УСЛОЖНЕНИЯ

Може да настъпи трайна инвалидизация или смърт в сравнително млада възраст. Усложненията може да включват:

- Инсулт
- Инфаркт на миокарда
- Белодробна хипертония
- Бъбречна недостатъчност.

ПРОГНОЗА

С подходящите лекарства и промени в начина на живот повечето хора с първичен АФС водят нормален живот. При някои подгрупи пациенти обаче тромботичните събития продължават въпреки агресивните терапии. При тях и при пациенти с катастрофален АФС протичането на болестта може да бъде критично и фатално, като често води до значителна заболяемост или ранна смъртност.

В големи европейски кохортни проучвания 10-годишната преживяемост е приблизително 90-94%.

Едно ретроспективно проучване показва, че хипертонията или средновисоките титри на IgG антикардиолипинови антитела са рискови фактори за първото тромботично събитие при асимптомни пациенти с антифосфолипидни антитела. Основната профилактика срещу тромбоза предлага голяма защита в тези случаи. Годишната честота на първата

тромбоза е приблизително 0-5% при пациенти с положителен тест за антифосфолипиди без предходна тромбоза.

При пациенти с вторичен АФС прогнозата е сходна на тази при пациенти с първичен АФС; при вторичен АФС обаче заболяемостта и смъртността могат да бъдат повлияни и от основното аутоимунно или ревматично заболяване. При пациенти със СЛЕ и АФС антифосфолипидните антитела са свързани с невро-психично заболяване и са признати като основен предиктор за необратимо увреждане на органите.

При жени с антифосфолипидни антитела и рецидивиращи спонтанни аборти може да има благоприятна прогноза при последващи бременности, ако са лекувани с аспирин и хепарин.

Обучението на пациентите трябва да включва:

- Подчертаване на значението на ранното разпознаване на евентуално клинично събитие.
- Инструктиране на пациентите, приемащи варфарин, да избягват спортове с прекомерен контакт.
- Инструктиране на пациентите, които приемат варфарин, да избягват прекомерната консумация на храни, съдържащи витамин К.
- Ограничаване на активността при пациенти с остра ДВТ.
- Инструктиране на пациентите да избягват продължителното обездвижване.
- Обсъждане на планираната бременност, така че дългосрочният прием на варфарин да бъде заменен с аспирин и хепарин преди започване на опитите за забременяване.
- Подчертаване на значението на намаляване до минимум на рисковите фактори при първичната профилактика на антифосфолипиди-позитивни пациенти без анамнеза за тромбоза.

Библиография

1. Николов К, Рашков Р, Коларов Зл. и др. Антифосфолипиден синдром – значение на определянето на антитела срещу фосфолипиди. Мед. преглед, 2003,39(1)M32-36.
2. Кръстева Р. Антифосфолипиден синдром, 2015.
3. Negrini S, Pappalardo F, Murdaca G et al. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. Clin Exp Med. 2017,17(3):257-267.
4. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. N Engl J Med. 2013,14(11):1033-44.
5. Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. Nat Med. 2004,10(11):1222-6.
6. Bienaimé F, Legendre C, Terzi F, Canaud G. Antiphospholipid syndrome and kidney disease. Kidney Int. 2017,91(1):34-44.
7. Nalli C, Andreoli L, Casu C, Tincani A. Management of recurrent thrombosis in antiphospholipid syndrome. Curr Rheumatol Rep. 2014,16(3):405.
8. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. J Autoimmun. 2014,48-49:20-5.
9. Lockshin MD. Update on antiphospholipid syndrome. Bull NYU Hosp Jt Dis. 2008,66(3):195-7.
10. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. Thromb Res. 2017,151, suppl. 1:S34-S47.
11. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006,4(2):295-306.
12. Cohen D, Berger SP, Steup-Beekman GM et al. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. BMJ. 2010,14,340:c. 2541.
13. Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Cervera R. Role of Infectious Diseases in the Antiphospholipid Syndrome (Including Its Catastrophic Variant). Curr Rheumatol Rep. 2018,20(10):62.
14. Cruz-Tapias P, Blank M, Anaya JM, Shoenfeld Y. Infections and vaccines in the etiology of antiphospholipid syndrome. Curr Opin Rheumatol. 2012,24(4):389-93.
15. Latino JO, Udry S, Wingeyer SP et al. What is the best time to assess the antiphospholipid antibodies (aPL) profile to better predict the obstetric outcome in antiphospholipid syndrome (APS) patients? Immunol Res. 2018,66(5):577-583.
16. Nayfe R, Uthman I, Aoun J et al. Seronegative antiphospholipid syndrome. Rheumatology (Oxford). 2013,52(8):1358-67.
17. Chighizola CB, Gerosa M, Meroni PL. New tests to detect antiphospholipid antibodies: anti-domain I beta-2-glycoprotein-I antibodies. Curr Rheumatol Rep. 2014,16(2):402.
18. Erkan D, Aguiar CL, Andrade D et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. Autoimmun Rev. 2014,13(6):685-96.
19. Arachchilage DR, Mackie IJ, Efthymiou M et al. Rivaroxaban limits complement activation compared with warfarin in antiphospholipid syndrome patients with venous thromboembolism. J Thromb Haemost. 2016,14(11):2147-2186.
20. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 132: Antiphospholipid syndrome. Obstet Gynecol. 2012,120(6):1514-21.
21. Andreoli L, Bertolasio GK, Agmon-Levin N et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis. 2017,76(3):476-485.
22. Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G et al. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. Blood. 2014,123(3):404-413.
23. Schreiber K, Hunt BJ. Pregnancy and Antiphospholipid Syndrome. Semin Thromb Hemost. 2016,42(7):780-788.
24. Carmi O, Beria M, Shoenfeld Y, Levy Y. Diagnosis and management of catastrophic antiphospholipid syndrome. Expert Rev Hematol. 2017,10(4):365-374.
25. Baig S, Bert J, Gertner E. Safety of retrievable inferior vena cava filters in patients with the antiphospholipid syndrome. Eur J Rheumatol. 2018,5(2):100-103.
26. Ernest JM, Marshburn PB, Kutteh WH. Obstetric antiphospholipid syndrome: an update on pathophysiology and management. Semin Reprod Med. 2011. 29(6):522-39.
27. Canaud G, Legendre C, Terzi F. AKT/mTORC pathway in antiphospholipid-related vasculopathy: a new player in the game. Lupus. 2015, 24(3):227-30.
28. Gimbrone MA Jr., García-Cardeña G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. Circ Res. 2016; 118(4):620-36.
29. Matsuo Y, Cassar A, Li J, et al. Repeated episodes of thrombosis as a potential mechanism of plaque progression in cardiac allograft vasculopathy. Eur Heart J. 2013 ;34(37):2905-15.
30. Sacré K, Brihaye B, Hyafil F, et al. Asymptomatic myocardial ischemic disease in antiphospholipid syndrome: a controlled cardiac magnetic resonance imaging study. Arthritis Rheum. 2010;62(7):2093-100.
31. Padjas A, Plazak W, Celinska-Lowenhoff M, et al. Myocardial ischaemia, coronary atherosclerosis and pulmonary pressure elevation in antiphospholipid syndrome patients. Adv Clin Exp Med. 2016 ;25(6):1199-1205.
32. Sciascia S, Cuadrado MJ, Sanna G, et al. Thrombotic risk assessment in systemic lupus erythematosus: validation of the global antiphospholipid syndrome score in a prospective cohort. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014;66(12):1915-20.



33. Sciascia S, Sanna G, Murru V, et al. The global antiphospholipid syndrome score in primary APS. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(1):134-8.
34. Sciascia S, Bertolaccini ML. Thrombotic risk assessment in APS: the Global APS Score (GAPSS). *Lupus* 2014 ;23(12):1286-7.
35. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2011 ;20(2):206-18.
36. Arnaud L, Mathian A, Devilliers H, et al. Patient-level analysis of five international cohorts further confirms the efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *Autoimmun Rev* 2015 ;14(3):192-200.
37. Sciascia S, Branch DW, Levy RA, et al. The efficacy of hydroxychloroquine in altering pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies. Evidence and clinical judgment. *Thromb Haemost* 2016 ;115(2):285-90.
38. Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M, et al., for the RAPS Trial Investigators. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol* 2016 ;3(9):e426-36.
39. Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmun Rev* 2014;13(6):685-96.
40. Hidalgo LG. Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2014
41. Berman H, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, et al., for the Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS) Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab. *Autoimmun Rev* 2013 ;12(11):1085-90.
42. Canaud G, Kamar N, Anglicheau D, et al. Eculizumab improves posttransplant thrombotic microangiopathy due to antiphospholipid syndrome recurrence but fails to prevent chronic vascular changes. *Am J Transplant* 2013 ;13(8):2179-85.
43. Sciascia S, Giachino O, Roccatello D. Prevention of thrombosis relapse in antiphospholipid syndrome patients refractory to conventional therapy using intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30(3):409-13.
44. Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Colafrancesco S, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Autoimmun Rev* 2014;13(7):699-707.
45. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012 ;141(2 Suppl): e691S–e736S.
46. de Jesus GR, Agmon-Levin N, Andrade CA, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies task force report on obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2014;13(8):795-813.
47. Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R, Ruffatti A, et al. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 247 consecutive cases. *Autoimmun Rev*. 2015 May. 14(5):387-395.
48. Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G, et al. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. *Blood*. 2014 ;123(3):404-13.
49. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definitive antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 ;4(2):295-306.
50. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Antiphospholipid Syndrome. ACOG Practice Bulletin. January/2011
51. Lefkou E, Mamopoulos A, Dagklis T, et al. Pravastatin improves pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome refractory to antithrombotic therapy. *J Clin Invest*. 2016 ;126(8):2933-40.

АНТИХИПЕРТЕНЗИВНА ТЕРАПИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПОЛИЦИТЕМИЯ ВЕРА

В. П. Върбанова¹, А. Й. Йорданов², Ю. И. Райнов¹

¹Клиника по хематология, Военномедицинска академия – София

²Клиника по клинична хематология с медицинска онкология, УМБАЛ „Свети Иван Рилски” – София

Резюме. Тромбоемболичните усложнения (ТЕ): венозни и артериални, са най-честата причина за заболяемост и смъртност при пациенти с полицитемия вера (ПВ) в сравнение с другите миелопролиферативни неоплазии. Целта на терапията при ПВ е да се намали рискът от ТЕ чрез контролирано поддържане на таргетно ниво на хематокрита (Hct) < 45%, асоцииран със значимо намаляване на инцидентите от кардиоваскуларни нарушения и смърт. В настоящата статия са разгледани рисковите фактори за възникване на ТЕ, усложнения при пациенти с ПВ, в частност ролята на есенциалната хипертония и препоръките за лечението ѝ при тази група болни.

Ключови думи: артериална хипертония, АСЕ инхибитори, полицитемия вера

ANTI-HYPERTENSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH POLYCYTHEMIA VERA

V. P. Varbanova¹, A. Y. Yordanov², J. I. Raynov¹

¹Clinic of Hematology, Military Medical Academy – Sofia

²Department of Clinical Hematology, UMHAТ Sv. Ivan Rilski – Sofia

Abstract. Thromboembolic complications (TE): venous and arterial are the most common cause of morbidity and mortality in patients with polycythemia vera among other myeloproliferative neoplasia. The purpose of therapy for PV is to reduce the risk of TE by controlled maintenance of the target hematocrit level (Hct) < 45% associated with a significant reduction in cardiovascular incidents disorders and death. The review discusses the risk factors for the occurrence of TE complications in patients with PV, in particular the role of essential hypertension and recommendations for her treatment in this group of patients.

Key words: hypertension, ACE inhibitors, polycythemia vera

ВЪВЕДЕНИЕ

Полицитемия вера (ПВ), известна още като (primary polycythemia, Vaquez disease, Osler-Vaquez disease, polycythemia rubra vera), е малигнена хемопатия от групата на миелопролиферативните неоплазии (1, 2). Характеризира се с неконтролирана пролиферация предимно на червената редица в костния мозък, абсолютна еритроцитоза и повишени стойности на хемоглобин и хематокрит. Това води до повишен вискозитет на кръвта и повишен риск от тромбоемболични (ТЕ) усложнения. Тази картина може да бъде съпътствана

и от повишено производство на левкоцити и тромбоцити, дължащо се на анормален клон на хемопоетичните стволови клетки с повишена чувствителност към различни растежни фактори на зреене. Еритроцитите пренасят кислород към органите и тъканите в тялото, но при това заболяване поради повишения хематокрит (увеличен клетъчен състав) кръвта се движи бавно или се съсирва. Това може да причини сериозни усложнения, включително инфаркт, инсулт, хипертония, сърдечна недостатъчност – едно припокриване и със специалността кардиология, което е и целта

на настоящата статия. Патогенетично на молекулно ниво се свързва с мутации в ехон 14 (V617F) или в ехон 12 JAK2 гена (1, 2).

Болестта се развива бавно, в продължение на много години. Пациентите имат добър шанс да живеят дълго, ако получават правилните медицински грижи.

ТЕРАПИЯ НА ПВ

Най-значимата компликация, наблюдавана в около 39-41% от пациентите с ПВ, са тромбоемболичните (ТЕ) усложнения (9, 12). Те са и водеща причина за смъртност при ПВ: 45% от всички смъртни случаи, главно поради коронарни инциденти (15%), нехеморагичен инсулт (8%) и застойна сърдечна недостатъчност (8%) [6]. Артериални тромбози (транзиторни исхемични атаки, остър миокарден инфаркт, периферни артериални тромбози) съставляват 60-70% от всички съдови събития. Останалите 30-40% ТЕ са венозните тромбози като дълбока венозна тромбоза на крайниците, белодробна емболия и венозна тромбоза на необичайни места (спланхикус или сагитален синус) (5). Основни рискови фактори за последващо ТЕ усложнение са съдов инцидент (артериална тромбоза, коефициент на риска, (за нова артериална тромбоза 1.7; 95% доверителен интервал (CI), 1.2-2.4); венозна тромбоза (HR за последваща венозна тромбоза 2.6; 95% CI, 1.5-4.4) и възраст ≥ 65 години (HR, 1.7; 95% CI, 1.2-2.5).

Понастоящем общоприето е разделянето на пациентите с ПВ в две основни рискови групи с различен терапевтичен подход, но обща терапевтична цел е намаляване на риска от ТЕ основно чрез поддържане на таргетно ниво на Hct $< 45\%$ (13). За постигането му при пациенти с нисък риск (< 60 години без анамнеза за тромбоза) лечението включва флеботомия и ниски дози аспирин. При пациенти ≥ 60 години и/или такива с анамнеза за тромбоза, определени като носещи висок риск, се препоръчват циторедуктивни агенти: hydroxyurea и рекомбинантен α -interferon като първа линия и α -interferon и Ruxolitinib

като втора линия терапия при непоносимост към или неадекватен отговор на hydroxyurea (19). Този терапевтичен подход доведе до намаляване на годишната честота на ТЕ от 3,4% в проучване от 1995 г. (17) до 2,6% през последните две десетилетия (9, 18). Въпреки подобренията терапевтични стратегии ТЕ усложненията остават неудовлетворена клинична нужда както при пациенти с нисък, така и при тези с висок риск ПВ в сравнение с прогнозните стойности при възраст-съответстваща контролна популация без миелопролиферативна неоплазия, където годишната честота на артериална и венозна тромбоза е съответно около 0.5% и 0.1% (3). Поради това се търсят категорични данни за участието на други фактори, асоциирани с риска от ТЕ, с цел корекция и намаляване на риска.

ЗНАЧЕНИЕ НА АНТИХИПЕРТЕНЗИВНАТА ТЕРАПИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПВ

Сред кардиоваскуларните рискови фактори (активно пушене, диабет и хиперхолестеролемия), артериалната хипертония (АХ, HR, 1.7; 95% CI, 1.2-2.4) има най-значимата прогностична роля за развитието на артериални ТЕ усложнения, особено при пациенти с нисък риск ПВ (4). Установена е пряка корелация между стойността на Hct и АХ (10) и честотата на артериални ТЕ усложнения (4). Една от патогенетичните хипотези е, че повишеният вискозитет на кръвта може да доведе до повишена периферна съдова резистентност и следователно до увеличена честота на АХ (4).

В ретроспективен анализ на 647 пациенти с ПВ на антихипертензивна терапия, Barbui et al. (5) доказват значимо по-рядка нужда от включване на циторедуктивна терапия за поддържане на таргетно ниво на Hct при едновременно употреба на ACE инхибитори в сравнение с пациенти, третирани с други антихипертензивни средства (калциев антагонист, бета-блокатор, диуретик, комбинация). Сходни са данните за нормализиране на периферните кръвни показатели и постигането на частична ремисия на про-

теинурията при пациенти с ПВ след лечение с captopril и enalapril (7, 15). Изглежда, че ACE (angiotensin-converting enzyme) инхибиторите са най-подходящата антихипертензивна лекарствена група при пациенти с ПВ и АХ, които биха могли едновременно да контролират артериалното кръвно налягане и абнормната еритропоеза и следователно да намаляват нуждата от циторедуктивни лекарства.

Научна обосновка на хипотезата за висока ефективност по отношение контрола на кръвното налягане и хематокрита на антихипертензивните медикаменти от групата на ACE инхибитори при пациенти с ПВ са данните от пациенти след бъбречна трансплантация (8, 14, 11, 20, 21).

Еритроцитоза се наблюдава в 8% до 22% от случаите след бъбречна трансплантация [21] и една от възможните патогенетични причини е стимулираната еритропоетин-медирана пролиферация на еритроидни прогенитори, предизвикана от повишените следтрансплантационни нива на ангиотензин II (14). Доказано е, че употребата на ACE инхибитори и ангиотензин II тип 1 рецепторни (angiotensin II type 1 receptor AT1R) агонисти са ефективни и безопасни при контрола на еритроцитозата след бъбречна трансплантация с по-висока ефективност на първите (8, 11, 16, 20). Подобен терапевтичен отговор към enalapril инхибиторите е установен при еритроцитоза, асоциирана с хипоксия при висока надморска височина, същевременно с контрол на кръвното налягане, намаляване на хематокрита, хемоглобина и протеинурията (16).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въз основа на представените литературни данни и от практически аспект заслужават да бъдат обсъдени две хипотези.

Първата се отнася до избора на антихипертензивното средство при пациенти с ПВ и АХ. Проучванията показват, че в костния мозък на пациенти с ПВ ренин-ангиотензин система (RAS) е свръхекспресирана и води до стимулиране на еритроидните хемопоетични прогениторни клетки от костен мозък [4]. ACE инхибиторите намаляват Hct и Hb при вторична полиглобулия след бъбречна трансплантация [21]. ACE инхибиторите (enalapril) контролира АХ и постепенно намаляват Hct и Hb при вторична полиглобулия, асоциирана с хипоксия при висока надморска височина (14). В този смисъл ACE инхибиторите могат да представляват най-ефективната терапия при пациенти с ПВ за контрол на АХ и може би на прекомерната еритроидна пролиферация.

Втората хипотеза е относно стратификация на риска при нискорискови пациенти с ПВ (възраст < 60 години без анамнеза за тромбоза) (1) чрез включване на по-нататъшна стратификация на база АХ. Такова разграничение е практически приложимо поради показаната независима тенденция за по-висока честота на артериалните тромбози при пациенти с нисък риск ПВ и съпътстваща АХ. Нискорисковите пациенти с АХ представляват подгрупа, при която по-интензивна терапия трябва да се проучи в проспективни проучвания, предназначени да изследват дали добавянето на нелевкемични циторедуктивни лекарства като α -interferon и ACE инхибитори могат да намалят все още високата честота на артериална тромбоза.

Библиография

1. Фармако-терапевтично ръководство по хематология. Методични насоки за диагностика и лечение на хематологични заболявания. Издание на Българското медицинско сдружение по хематология, 2019, версия 3, 120-127.
2. Arber, D. A. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127:2391–2405.
3. Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: Collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373:1849–1860.
4. Barbui T, Vannucchi AM, Carobbio A, et al. The effect of arterial hypertension on thrombosis in low-risk polycythemia vera. *Am J Hematol*. 2017; 92(1):E5-E6.

5. Barbui T, Masciulli A, Ghirardi A, Carobbio A. ACE inhibitors and cytoreductive therapy in polycythemia vera. *Blood* 2017; 129 (9): 1226-1227.
6. Chievitz, E, Thiede T. Complications and causes of death in polycythaemia vera. *Acta Med. Scand.* 1962; 172: 513–523.
7. Chung J, Park PG, Song KI. IgA nephropathy in a patient with polycythemia vera. Clinical manifestation of chronic renal failure and heavy proteinuria. *Am J Nephrol.* 2002; 22(4):397-401.
8. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.9.3. Haematological complications. Erythrocytosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(suppl 4):49-50.
9. Finazzi G. Low-dose aspirin in p. A prospective analysis of thrombotic events in the European collaboration study on low-dose aspirin in polycythemia (ECLAP). *Pathol Biol.* 2004; 52:285–288.
10. Jae SY, Kurl S, Laukkanen JA, et al. Higher blood hematocrit predicts hypertension in men. *J Hypertens.* 2014; 32:245–250.
11. Kasiske BL, Zeier BL, Craig JC. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9(suppl 3):S1-S155.
12. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 2224–2232.
13. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2013; 368: 22–33.
14. Mrug M, Stopka T, Julian BA, et al. Angiotensin II stimulates proliferation of normal early erythroid progenitors. *J Clin Invest.* 1997; 100(9): 2310-2314.
15. Nomura S, Sugihara T, Tomiyama T, et al. Polycythaemia vera: response to treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Eur J Haematol.* 1996; 57(1):117-119.
16. Plata R, Cornejo A, Arratia C, et al. Commission on Global Advancement of Nephrology (COMGAN), Research Subcommittee of the International Society of Nephrology. Angiotensin-converting-enzyme inhibition therapy in altitude polycythaemia: a prospective randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9307): 663-666.
17. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. Gruppo Italiano Studio Policitemia. *Ann Intern Med.* 1995;123(9):656-64.
18. Tefferi A, Elliott M. Thrombosis in myeloproliferative disorders: prevalence, prognostic factors, and the role of leukocytes and JAK2V617F. *Semin Thromb Hemost.* 2007; 33:313–320.
19. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J.* 2018; 8:3.
20. Trivedi H, Lal SM. A prospective, randomized, open labeled crossover trial of fosinopril and theophylline in post renal transplant erythrocytosis. *Ren Fail.* 2003;25(1):77-86.
21. Vlahakos DV, Marathias KP, Agroyannis B, Madias NE. Posttransplant erythrocytosis. *Kidney Int.* 2003; 63(4):1187-1194.

Адрес за кореспонденция:

Виктория Пламенова Върбанова
 Клиника по хематология
 Военномедицинска академия – София
 бул. „Св. Георги Софийски“ № 3
 1606 София
 моб тел: +359884674160
 e-mail: viktoriia1982@abv.bg

Address for correspondence:

Viktoria Plamenova Varbanova
 Clinic of Hematology – Military Med. Academy
 Multiprofile Hospital for Active Treatment
 3, Sv. Georgi Sofiiski bul.
 Bg – 1606 Sofia
 Ph: (+359)884674160
 e-mail: viktoriia1982@abv.bg

КАНАЛИКУЛАРНИ РАЗКЪСВАНИЯ

Д. Дъбов^{1,2}, Е. Янкова²

¹Катедра по офталмология, Медицински университет – София

²Клиника по очни болести, УМБАЛ „Александровска“ – София

Резюме. Каналикуларната травма се отнася до внезапно физическо нараняване, което води до увреждане на слъзната дренажна система на окото. Слъзните каналикули са разположени в медиалната част на клепача. Тази зона е различна от останалата част на клепача, тъй като не съдържа тарзална подструктура. Следователно, приложена върху клепача сила, която го измества от силното му прикрепване към медиално сухожилие, слъзната и максиларната кост, е склонна да причини оклузия в медиалния аспект на клепача. Много видове травми на лицето могат да доведат до увреждане на слъзната дренажна система. Кучешките ухапвания са често срещана причина за разкъсвания на каналикулите. Каналикуларната травма се диагностицира най-добре от лекар с опит във възстановяването на каналикуларните разкъсвания.

Ключови думи: каналикуларни разкъсвания, травма, епифора

CANALICULAR LACERATIONS

D. Dabov^{1,2}, E. Yankova²

¹Department of Ophthalmology, Medical University – Sofia

²Clinic of Eye Diseases, UMHA Alexandrovska – Sofia

Abstract. Canalicular trauma refers to a sudden physical injury that causes damage to the lacrimal drainage system of the eye. The tear ducts are located in the medial part of the eyelid. This area is different from the rest of the eyelid in that it does not contain a tarsal substructure. Therefore, the force applied to the eyelid, which displaces it from its strong attachment to the medial tendon, the lacrimal and maxillary bones, tends to cause an occlusion in the medial aspect of the eyelid. Many types of facial injuries can cause damage to the lacrimal drainage system. Dog bites are a common cause of ruptured canals. Canalicular trauma is best diagnosed by a physician experienced in repairing canalicular ruptures.

Key words: canalicular lacerations, trauma, epiphora

Очните и околоочните наранявания могат да причинят значителна заболяемост. Регистърът за нараняване на очите в Съединените американски щати съобщава, че околоочните наранявания се срещат при 5% от всички сериозни наранявания, като по-голямата част са свързани с каналикулите (81%) и/или клепачите (70%). Не е изненадващо, че много от тези наранявания се срещат при деца (23%) и тийнейджъри (18%). Почти половината от околоочните или очните наранявания (40%) се появяват в дома, най-често от тъп обект (31%), а повече от половината (60%) от

хората със засягане на клепачите имат и подлежащо нараняване на булба. При изследване, проведено от Националния център за здравна статистика, е установено, че в САЩ се наблюдават повече от 2 милиона наранявания на очите годишно и около 90% от тях се считат за предотвратими (2). Каналикуларните разкъсвания са резултат от проникващо нараняване в 54,2% от случаите, а 45,7% – от тъпа травма. Проучвания на трупове показват, че когато се приложи сила към латералния кант (както обикновено се случва с юмрук), в медиалния кант се появяват раз-

късвания, тъй като медиалният кантов комплекс е отслабен. Такива медиални кантови наранявания често са свързани с разкъсване на слъзните пътища (горен/долен каналикул, общ каналикул, слъзен сак). Трябва да се отбележи, че тези разкъсвания често се крият в нормалната и сложна триизмерна анатомия на тази област и не се подозират от лекаря, тъй като тъпата травма е настъпила по-странично (2).

Успешното лечение на каналикуларните разкъсвания изисква хирургът да бъде запознат с анатомията на каналикуларната система и връзката ѝ с клепача и носните структури. Липсата на познания за тези структури трябва да накара лекаря да насочи пациента към хирург, който има опит в тази зона.

Мит в медицината е, че горните каналикули не се нуждаят от лечение, ако са претърпели травма. Има редица доказателствата, които показват, че както горната, така и долната каналикуларна система участват в евакуацията на слъзите (3).

Всички каналикуларни разкъсвания трябва да бъдат лекувани.

Диагностицирането на разкъсана каналикуларна система може да бъде трудно. Много често дори относително тривиалните разкъсвания на клепачите включват и разкъсване на каналикуларната система. Назолакрималната система може да бъде внимателно сондирана и/или иригирана, за да се установи диагнозата. При изследването на деца, прегледът под анестезия често е единственият начин, за да се изключи възможността за разкъсване на каналикуларната система. Каналикуларната система започва от пунктите, намиращи се в горния и долния клепач.

Каналикуларната система има къс вертикален компонент и след това преминава успоредно на медиалния ръб на клепача върху конюнктивалната повърхност. Колкото по-медиално е разкъсването на каналикуларната система, толкова по-назад ще бъде открит ръбът на канала. Каналикуларната система навлиза в лакрималния сак между предната и задната половина на медиалното сухожи-

лие. Назолакрималният канал навлиза в носа под долния конусоид. Стент, преминал през назолакрималния канал, ще влезе в носа под долния конусоид. Предлагат се различни стентове за улесняване възстановяването на каналикуларната система (1, 2, 3). Khun et al. предпочитат използването на системата Crawford, която се състои от силиконови тръби, прикрепени към две сонди. Съществуват и моноканаликуларни системи за хирурзите, които са по-малко запознати с носната анатомия. Предпочита се биканаликуларната интубация, тъй като е по-малко вероятно да се дислоцира стентът.

ХИРУРГИЧНА ТЕХНИКА

Поправянето на разкъсванията на клепача в зоната на каналикуларната система се извършва след адекватната подготовка на пациента. При кооперативни пациенти и в опитни хирургични ръце може да се използва модифицирана локална анестезия. Във всички останали случаи трябва да се използва обща анестезия, тъй като е налице известен дискомфорт и епистаксисът може да доведе до компрометиране на дихателните пътища при неинтубирания пациент. Идентифицирането на проксималния канал е най-трудният аспект на възстановяването на каналикуларното разкъсване. При пациенти под обща анестезия не трябва да се използва локална анестезия в областта на разкъсването, докато не се открие проксималният отрязан ръб на каналикуларната система (7). Ако каналикуларната система е трудна за разпознаване, внимателна иригация на течност в неизрязаната каналикуларна система може да помогне за идентифицирането на разкъсването (8). Ако проксималната каналикуларна система не може да бъде намерена, клепачът трябва да бъде затворен без допълнителни манипулации (9). Използването на сонда тип "pigtail" е противопоказано, тъй като има голяма честота на увреждане на незасегнатата каналикуларна система (10).

Когато се идентифицират проксималните и дисталните краища на разкъсването на ка-

наликуларната система, стентовете могат да преминат през каналикуларната система, за да се „мостира“ разкъсването. Наранената каналикуларна система трябва да бъде интубирана преди неповредената каналикуларна система. След като силиконовата тръба е на мястото си, медиалното сухожилие може да бъде възстановено. Стентът ще поддържа каналикуларната система в добро състояние. Правилно поставеният биканаликуларен стент не е необходимо да бъде зашит в носа. Носният край на тръбата може да бъде завързан с пет или шест възела и оставен да се прибира обратно в носа. Възлите трябва да бъдат разположени на върха на долния конусоид. Тръбата не трябва да упражнява сцепление върху пунктите, защото може да се предизвика срязване на пунктата. След като стентовете са добре разположени и медиалното сухожилие е затворено, разкъсването на клепачите се оперира по стандартен и послоен начин.

УСЛОЖНЕНИЯ

Основното усложнение при възстановяването на каналикуларната система е невъзможността за диагностициране на проблема и невъзстановяването на целостта на канала, което води до сълзене. Невъзможността да се поправи каналикуларната система може да доведе до хронично сълзене, което може да изисква повторно изследване на клепача или конюнктивно-дакриоцистириномия с тръба на Джоунс. Спонтанна ранна дислокация на стента е сравнително често усложнение на биканаликуларна силиконова интубация.

В идеалния случай стентът трябва да остане на мястото си в продължение на 2 месеца. По-ранното или неволното отстраняване може да доведе до неправилно заздравяване и дългосрочно сълзене.

Пациентите трябва да бъдат информирани да не търкат очи или да дърпат тръбата в медиалния кант.

Ако силиконовата тръба се разхлаби и в палебралната фисура се вижда контур, трябва да се вземе решение дали да се замени, или отстрани тръбата. Често е възможно просто да се намести силиконовата тръба обратно през каналикуларната система с пинсети. Сонда на Bowman 0-00 може да се използва за допълнително наместване на тръбата. Ако подмяната на тръбата не е успешна, ранното ѝ отстраняване е най-добрият вариант. Два месеца е обичайното време за отстраняване на стента. По това време пациентите могат да забележат дразнене на очите, леко сълзене и образуване на слуз. Стентът може да бъде отстранен чрез изрязване на примката на тръбата в палебралната фисура след вкарване на локален анестетик. Единият ръб на отрязаната тръба може да бъде захванат с пинсети и тръбата може да бъде издърпана през незасегнатия каналикул. Друг вариант е да се прекъсне тръбата при медиалния кант и пациентът да бъде насилен да издуха носа си. Обикновено стентът излиза през носа незабавно или през следващите няколко дни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нараняванията на клепачите и слъзната дренажна система изискват подробно изследване на булба и очните придатъци преди възстановяването на каналикуларното разкъсване. Когато се предприеме възстановяване на разкъсването на клепача, първи приоритет трябва да бъде осигуряването на адекватна защита на очните повърхности. Когато има индикации, трябва да се извърши изследване на придатъците, особено на слъзната система и на апоневрозата на леватора. От изключителна важност е да се възстановят всички каналикуларни разкъсвания, когато е възможно, за да се сведе до минимум рискът от епифора и други неоптимални резултати.

**Библиография**

1. Wulc AE, Arterberry JF. The pathogenesis of canalicular laceration. *Ophthalmology* 1991;98:8:1243-9.
2. Jordan DR, Ziai S, Gilberg SM, Mawn LA. Pathogenesis of canalicular lacerations. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2008;24:5:394-8.
3. White WL, Glover AT, Buckner A, et al. Relative canalicular tear flow as assessed by dacryoscintigraphy. *Ophthalmology*. 1989;96:167-169.
4. Long JA. A method of monocanicular silicone intubation. *Ophthalmic Surg*. 1988;19:204-205
5. Crawford JS. Intubation of obstructions in the lacrimal system. *Can J Ophthalmol*. 1977;12:289-292.
6. Guibor P. Canaliculus intubation set. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1975;79:419-420.
7. Long JA, Tann TM. Eyelid and lacrimal trauma. In: Kuhn F and Pieramici DJ, eds. *Ocular Trauma*. New York, N.Y.: Thieme, 2002: 373-382.
8. Seiff SR, Ahn JC. Locating cut medial canaliculi by direct injection of sodium hyaluronate into the lacrimal sac. *Ophthalmic Surg*. 1989;20:176-178.
9. Hawes MJ, Segrest DR. Effectiveness of bicanicular silicone intubation in the repair of canalicular lacerations. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1985;1:3:185-90.
10. Kennedy RH, May J, Dailey J, et al. Canalicular laceration: an 11-year epidemiologic and clinical study. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 1990;6:46-53.

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Димитър Дъбов
e-mail: d_dabov@mail.bg

Address for correspondence:

Assoc. Prof. Dimitar Dabov, MD, PhD
e-mail: d_dabov@mail.bg

ACINETOBACTER BAUMANNII: МЕХАНИЗМИ НА РЕЗИСТЕНТНОСТ КЪМ АНТИМИКРОБНИ ЛЕКАРСТВЕНИ СРЕДСТВА

Т. Стратева

Катедра по медицинска микробиология, Медицински факултет
Медицински университет – София

Резюме. *Acinetobacter baumannii* е един от най-проблемните патогени в модерната здравна система в световен мащаб. Лечението на инфекциите е сериозно предизвикателство поради естествената резистентност на вида и изключителната му способност да придобива устойчивост към много групи антимикробни лекарствени средства, включително карбапенеми, аминогликозиди, флуорохинолони, trimethoprim-sulfamethoxazole, а напоследък и colistin. *A. baumannii* притежава истински „арсенал“ от механизми на антибиотична резистентност, подробно описани в настоящия обзор, сред които водещите са: продукция на β -лактамази с карбапенемазна активност и аминогликозид-модифициращи ензими, свръхекспресия на широкосубстратни ефлукс помпи, пермеабилитетни дефекти и промяна на таргетните места. Натрупването на няколко механизма на резистентност води до драстично намаляване броя на наличните антибиотични класове за терапия на инфекциите, причинени от *A. baumannii*, в клиничната практика.

Ключови думи: *Acinetobacter baumannii*, механизми на резистентност, карбапенеми, аминогликозиди, флуорохинолони, colistin

ACINETOBACTER BAUMANNII: RESISTANCE MECHANISMS TO ANTIMICROBIAL DRUGS

T. Strateva

Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Medical University – Sofia

Abstract: *Acinetobacter baumannii* is one of the most problematic pathogens in the modern healthcare system worldwide. The treatment of infections is a serious challenge for modern medicine because of the species' natural resistance and its exceptional ability to acquire resistance to many groups of antimicrobial drugs, including carbapenems, aminoglycosides, fluoroquinolones, trimethoprim-sulfamethoxazole, and lately colistin. *A. baumannii* possesses a real “arsenal” of antibiotic resistance mechanisms, described in details in this review article, among which the leading are: production of β -lactamases with carbapenemase activity and aminoglycoside-modifying enzymes, overexpression of multidrug efflux pumps, permeability defects, and alteration of target sites. The accumulation of several resistance mechanisms leads to a drastic reduction in the number of antibiotic classes available for the treatment of *A. baumannii* infections in clinical practice.

Key words: *Acinetobacter baumannii*, resistance mechanisms, carbapenems, aminoglycosides, fluoroquinolones, colistin

ВЪВЕДЕНИЕ

Acinetobacter baumannii е един от най-проблемните патогени в модерната здравна система поради изразената му склонност да причинява продължителни и трудно-

контролируеми вътреболнични взривове и способността му бързо да придобива различни механизми на устойчивост към антимикробни лекарствени средства (АМЛС).

През последните години все по-често се изолират щамове, които показват високо ниво на резистентност към повечето клинично употребявани антибиотици (54). *A. baumannii* притежава истински „арсенал“ от механизми на антибиотична резистентност, сред които водещите са: продукцията на β -лактамази с карбапенемазна активност от различни молекулярни класове и аминокликозид-модифициращи ензими (AME), свръхекспресия на ефлукс помпи, пермеабилитетни дефекти и модификация на таргетните места. Натруп-

ването на няколко механизма на резистентност води до драстично намаляване броя на наличните антибиотични класове за лечение на инфекциите, причинени от *A. baumannii*, в клиничната практика.

Известните механизми на резистентност към АМЛС в *A. baumannii* са обобщени в табл. 1, а в текста подробно са дискутирани тези, които детерминират устойчивост към карбапенеми (от клас β -лактами), аминокликозид-аминоциклитоли, хинолони и colistin (от клас полимиксини) (фиг. 1).

Таблица 1. Механизми на резистентност в *A. baumannii* (47)

Механизъм	Клас/подгрупа	Протеин	Характеристика
Бета-лактамази	Клас А	TEM-1	NSBL
		TEM-92	ESBL
		GES-5	GES-тип карбапенемаза
		GES-11	GES-тип карбапенемаза
		GES-12	GES-тип карбапенемаза
		GES-14	GES-тип карбапенемаза
		PER-1	ESBL
		PER-2	ESBL
		PER-7	ESBL
		CTX-M-2	ESBL
		CTX-M-15	ESBL
		SCO-1	NSBL
		VEB-1	ESBL
		KPC-2	Карбапенемаза
		KPC-10	Карбапенемаза
		CARB-4	NSBL
		CARB-10 (RTG-4)	ESBL
	Клас В (MBLs)	IMP-1	Карбапенемаза
		IMP-2	Карбапенемаза
		IMP-4	Карбапенемаза
		IMP-5	Карбапенемаза
		IMP-6	Карбапенемаза
		IMP-8	Карбапенемаза
		IMP-11	Карбапенемаза
		IMP-19	Карбапенемаза
		IMP-24	Карбапенемаза
		VIM-1	Карбапенемаза
		VIM-2	Карбапенемаза
		VIM-3	Карбапенемаза
		VIM-4	Карбапенемаза
		VIM-11	Карбапенемаза

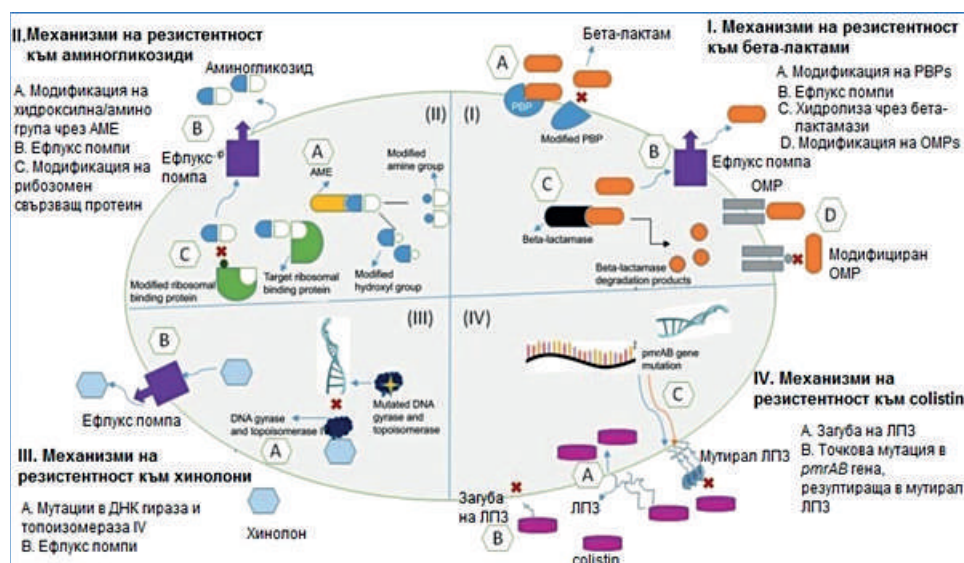
Продължение на табл. 1

Механизъм	Клас/подгрупа	Протеин	Характеристика
		NDM-1	Карбапенемаза
		NDM-2	Карбапенемаза
		NDM-3	Карбапенемаза
		SIM-1	Карбапенемаза
	Клас C	AmpC	Вродена цефалоспориназа; високо ниво на резистентност към CAZ при наличие на ISAb _a 1-like
Бета-лактамази	Клас D		
	ОХА-2 подгрупа	ОХА-21	ОХА-тип ESBL
	ОХА-10 подгрупа	ОХА-128	ОХА-тип ESBL
	ОХА-20 подгрупа	ОХА-37	ОХА-тип ESBL
	ОХА-23 подгрупа	ОХА-23	ОХА-тип карбапенемаза
		ОХА-27	ОХА-тип карбапенемаза
		ОХА-49	ОХА-тип карбапенемаза
		ОХА-133	ОХА-тип карбапенемаза
		ОХА-239	ОХА-тип карбапенемаза
	ОХА-24 подгрупа	ОХА-24	ОХА-тип карбапенемаза
		ОХА-25, -26	ОХА-тип карбапенемази
		ОХА-40	ОХА-тип карбапенемаза
		ОХА-72	ОХА-тип карбапенемаза
		ОХА-143	ОХА-тип карбапенемаза
		ОХА-182	ОХА-тип карбапенемаза
	ОХА-51 подгрупа	ОХА-51	Хромозомни ензими (ОХА-51 и деривати), естествено съдържащи се във всички щамове; карбапенемазна активност при вмъкване на ISAb _a 1 в началото на промоторната област
		ОХА: 64, 65, 66, 68, 70, 71	
		ОХА: 69, 75, 76, 77	
		ОХА: 79, 80, 104, 106, 112	
		ОХА: 82, 83, 84	
		ОХА: 86, 87	
		ОХА: 88, 91, 93, 94, 95, 96	
		ОХА-92	
		ОХА-113	
	ОХА-58 подгрупа	ОХА-58	ОХА-тип карбапенемаза
		ОХА-96	ОХА-тип карбапенемаза
		ОХА-97	ОХА-тип карбапенемаза
	ОХА-143 подгрупа	ОХА-253	ОХА-тип карбапенемаза
	ОХА-235 подгрупа	ОХА-235	ОХА-тип карбапенемаза
Ефлукс помпи	RND суперсемейство	AdeABC	Резистентност (R) към аминогликозиди и намалена чувствителност към tigecycline
		AdeFGH	R към tigecycline
		AdeIJK	R към tigecycline

Продължение на табл. 1

Механизъм	Клас/подгрупа	Протеин	Характеристика
	MFS суперсемејство	TetA	R към TET
		TetB	R към TET и minocycline
		CmlA	R към CHL
		CraA	R към CHL
		AmvA	R към erythromycin, дезинфектанти, детергенти и бои
		AbaF	R към fosfomycin
	MATE семейство	AbeM	R към IMP и FQu
	SMR семейство	AbeS	R към CHL
	Други ефлукс помпи	EmrAB-TolC	R към NET, TOB, CAZ, IMP
		A1S_1535, ABAYE_0913	R към GEN, KAN, CHL R към CHL и fusidic acid
Пермеабилитетни де-фекти	Порин	OmpA CarO	Фактор на вирулентност, MDR R към карбапенеми
		Omp22-33	R към карбапенеми
		Omp33-36	R към карбапенеми
		Omp37	R към карбапенеми
		Omp43	R към карбапенеми
		Omp44	R към карбапенеми
		Omp47	R към карбапенеми
Аминогликозид модифициращи ензими	Аминогликозид ацетил-трансферази	AAC(3) (aacC1, aacC2)	R към аминогликозиди (GEN)
		AAC(6') (aacA4)	R към аминогликозиди (TOB, NET)
	Аминогликозид аденил-трансферази	ANT(2'') (aadB)	
		ANT(3'') (aadA1)	
	Аминогликозид фосфотрансферази	APH(3') (aphA1)	AMK, ISP
		APH(3'')	
Модификация на таргетното място	Промяна на PBPс	PBP2	R към IMP
	Метилиране на 16S рРНК	ArmA	Високо ниво на резистентност към аминогликозиди
	Рибозомна протекция	TetM	R към TET
	Промяна на ДНК гираза и топоизомераза IV	GyrA/ParC	Мутации в gyrA/parC; R към FQu
	Дихидрофолат редуктаза	DHFR	R към trimethoprim
		FolA	R към trimethoprim
	Липополизахарид	PmrC, LpxA, LpxC, LpxD	R към colistin

NSBL – тясноспектрна β-лактамаза, ESBL – широкоспектрна β-лактамаза, RND – Resistance-nodulation-division, MFS – Major facilitator superfamily, MATE – Multidrug and toxic compound extrusion, SMR – Small multidrug resistance, TET – tetracycline, IMP – imipenem, FQu – флуорохинолони, NET – netilmicin, TOB – tobramycin, GEN – gentamicin, AMK – amikacin, ISP – isepamicin, KAN – kanamycin, CHL – chloramphenicol, MDR – множествена лекарствена резистентност, PBPс – пеницилин-свързващи протеини



Фиг. 1. Механизми на резистентност на *A. baumannii* към най-използваните терапевтични класове АМЛС: β -лактами (I), аминогликозид-аминоциклитоли (II), хинолони (III) и полимиксини (IV) (4)

Механизми на резистентност към карбапенеми

Резистентността към карбапенеми не е резултат само от един механизъм, а от комбинация на различни механизми, класифицирани като ензимни и неензимни, най-важните от които включват хидролиза на антибиотиците от ензими, наречени карбапенемази.

Ензимни механизми на резистентност към карбапенеми

В *A. baumannii* са открити значителен брой β -лактамази (пеницилоил серин трансферази) от четирите молекулярни класа по класификацията на Bush и сътр. (16), в това число и карбапенемази.

Карбапенемази от молекулярен клас А

Клас А включва β -лактамази, които съдържат серин в активния си център и се инхибират от клавуланова киселина. Част от тях, отнасящи се към функционална група 2f (16), имат карбапенемазна активност. Карбапенемазите от клас А (SME, NMC, IMI, KPC и GES-типове) са широко разпространени сред представителите на сем. Enterobacteriaceae, но варианти на KPC-like и GES-like ензимите

са установени и сред карбапенем-резистентни изолати *A. baumannii*.

KPC-2, KPC-3, KPC-4 и KPC-10 варианти на KPC-like карбапенемаза са идентифицирани в клинични изолати *A. baumannii*, събрани през 2009 г. от различни болници в Пуерто Рико (83).

През 2011 г. Bonnin и колектив докладват изолане на щам *A. baumannii* от бронхиален лаваж на пациент, хоспитализиран в болница в Париж, Франция (9). Изолатът е резистентен на всички β -лактами, вкл. aztreonam и карбапенеми, и е доказан като продуцент на широкоспектърна β -лактамаза GES-14. Този ензим се отличава от GES-1 по две замени (Gly170Ser и Gly243Ala). Карбапенемазната активност на GES-14 е потвърдена с кинетични проучвания. Доказана е и локализацията на кодиращия ген (bla_{GES-14}) – върху интегрон от клас 1, който е част от 95-kb плазмид. Следват открития на различни варианти GES карбапенемази в изолати *A. baumannii* в Белгия, Кувейт и Турция (54).

Карбапенемази от молекулярен клас В

Карбапенемазите от молекулярен клас В, наричани още метало- β -лактамази (MBLs) пора-

ди наличието на Zn^{2+} в активния център, се характеризират с широк хидролитичен спектър, мощна карбапенемазна активност и устойчивост към действието на инхибиторите на β -лактамазите (клавуланова киселина и етилендиаминтетраоцетна киселина (EDTA) (25). Те водят до резистентност към всички β -лактами, с изключение на монобактама *aztreonam*. Въпреки че MBLs не са най-разпространените карбапенемази сред *A. baumannii*, е доказана продукция на някои от основните типове: Verona integron-кодирана MBL (VIM), imipenemase (IMP), Seoul imipenemase (SIM) и New Delhi MBL (NDM). MBLs водят до високо ниво на резистентност към карбапеними. Първият VIM ензим (VIM-2) е описан от Yum и сътр. през 2002 (101). Следват открития и на други VIM варианти, като VIM-1 и VIM-4 в Гърция, VIM-2 в Иран, VIM-3 и VIM-11 в Тайван (54, 68, 93). Досега са идентифицирани девет варианта IMP MBLs в клинични изолати *A. baumannii* от целия свят: IMP-1 в Италия, Япония, Южна Корея, Иран и Бразилия, IMP-2 в Италия и Япония, IMP-4 в Хонконг, Сингапур и Китай, IMP-5 в Португалия, IMP-6 в Бразилия, IMP-8 в Тайван, IMP-11 в Япония, IMP-19 в Япония и IMP-24 в Тайван (54). SIM-1 е единствената MBL от SIM-тип, докладвана в изолати *A. baumannii* от Южна Корея (48). Наскоро са открити и NDM-продуциращи *A. baumannii* – NDM-1 в Китай, Германия, Швейцария, Словения и Франция (11, 22, 71) и NDM-2 в Израел (33). Интересно откритие е, че в един от клиничните изолати генът blaNDM-1 е интегриран в хромозомата и е част от нова транспозонна структура, съдържаща две копия на инсерционната последователност (IS) ISAba125 (71). Тази вариативност на генетичното обкръжение на blaNDM-1 е вероятна предпоставка за неговото лесно и бързо разпространение.

Карбапенемази от молекулярен клас D

Бета-лактамазите от клас D се означават като оксацилинази, тъй като предпочитаният от тях субстрат е oxacillin (16). Активността им не се инхибира от клавуланова киселина

и EDTA. Някои оксацилинази могат да хидролизират широкоспектрните цефалоспорици и дори да инактивират карбапеними, проявявайки свойства на карбапенемази. Карбапенемазите от OXA-тип (OXA type carbapenemases – OTCs) са най-разпространените карбапенемази в *A. baumannii* (76). Те притежават между 243 и 260 аминокиселинни остатъка, молекулна маса от 23 до 35.5 kDa и изоелектрични точки (pI) от 5.1 до 9.0 (98). Първата OTC, установена в *A. baumannii*, е открита в щам, изолиран през 1985 г. в шотландска болница, и е наименована ARI-1 (*Acinetobacter Resistant to Imipenem*) (69). По-късно е означена като OXA-23 (31). Понастоящем в *A. baumannii* са признати шест главни филогенетични подгрупи OTCs: OXA-23-like, OXA-40/24-like, OXA-51/69-like, OXA-58-like, OXA-143-like и OXA-235-like (67). Най-голямата подгрупа е тази на OXA-51/69-like ензимите. Тези β -лактамази са вродени хромозомни ензими в *A. baumannii* (75), притежаващи свойства и на OTCs (15). Гените, кодиращи тези естествено съдържащи се във всички щамове *A. baumannii* оксацилинази (*bla*_{OXA-51-like}), са локализиращи в хромозомата, а тяхната експресия се регулира от ISAba1 (15). Вмъкването на ISAba1 в началото на промоторната област, непосредствено пред структурните гени, води до карбапенемазна активност на ензима, която е най-силно проявена спрямо imipenem (94). OXA-51/69 ензимите притежават слаба идентичност с другите известни оксацилинази. Идентифицирани са единадесет варианта на OXA-51 в изолати с различен географски произход (14). Тези варианти се различават помежду си с по 1 до 15 аминокиселини.

Подгрупа OXA-23-like е представена от следните варианти OTCs: OXA-23, OXA-27, OXA-49, OXA-133 и OXA-239 (38, 76). Генът *bla*_{OXA-23} е локализиран плазмидно или хромозомно и е широко разпространен сред изолатите *A. baumannii* по целия свят (62, 67). Държавите, от които са докладвани *A. baumannii*, продуциращи OXA-23 карбапенемаза, са: Франция (65), Германия (46), България (87-89), Ру-

мъния (10), САЩ (1), Бразилия (20), Австралия (95), Тайван (53), Китай (50, 91), Корея (49), Италия (78), Испания (61) и др. OXA-27 е идентифицирана в изолат *A. baumannii* от Сингапур и се различава от OXA-23 по две замени (Thr95Ala и Asn247Lys) (3), а OXA-49, открита в изолат от Китай – по една замяна (Lys178Glu) и добавянето на остатък Ala в 222. позиция (76).

Подгрупа OXA-40/24-like включва следните OTCs: OXA-24, OXA-25, OXA-26, OXA-40 (първоначално определена като OXA-24) и OXA-72 (75). Тези ензими се различават помежду си само по няколко замени на аминокиселини. OXA-40/OXA-24 първоначално е идентифицирана като хромозомно кодирана β -лактамаза в карбапенем-резистентен изолат *A. baumannii* от Испания (13). OXA-25, OXA-26 и OXA-27 са открити и охарактеризирани по-късно в клинични изолати от Испания, Белгия и Сингапур (3), но OXA-27 е отнесена към филогенетичната подгрупа OXA-23-like. Гени *bla*_{OXA-40/OXA-24} са установени сред клинични изолати *A. baumannii* от Испания (40), Португалия (79), САЩ (56), България (92) и др. Плазмид-медиирани OXA-24-продуциращи изолати са открити при вътреболничен взрив в Испания (60). OXA-72 OTCs са докладвани в Тайван, Китай, Бразилия, Франция, Хърватия (54), България (70) и САЩ (85).

Карбапенемазата OXA-58 първоначално е идентифицирана през 2003 г. в изолат *A. baumannii* с множествена лекарствена резистентност (MDR) във Франция (74). Установена е плазмидна локализация на кодиращия ген. В следващите години много OXA-58-продуциращи изолати *A. baumannii* са докладвани по целия свят – в Европа (58), Аржентина (24), Кувейт (24), Тайван (21), САЩ (17), Китай (35) и др. Също така са отчетени и много вътреболнични взривове, причинени от OXA-58-продуциращи *A. baumannii*, напр. в Италия (6), Белгия (7), Франция (39), Гърция (77) и др. OXA-58 OTC може да доведе до “high-level” резистентност към карбапенеми посредством IS1008, вмъкната непосредствено преди *bla*_{OXA-58} (21)

или при наличието на ISAb_a825-ISAb_a3-like хибриден промотор (81). Ензимът OXA-97 е точково мутационен вариант на OXA-58 със същия хидролитичен спектър, който е доказан в изолати *A. baumannii* от Тунис (73). Друг точково мутационен дериват на OXA-58 е OXA-96, открит в изолат *A. baumannii* от Сингапур (47).

През 2009 г. е докладвана нова OTC, OXA-143, която е установена в изолат *A. baumannii* от Бразилия. OXA-143 показва 88% аминокиселинна идентичност с OXA-40, 63% с OXA-23 и 52% с OXA-58 (42). По-късно, в imipenem-нечувствителен изолат *A. baumannii* от Корея е идентифицирана друга OTC, OXA-182, характеризираща се с 93% идентичност с OXA-143 и 89% идентичност с OXA-40, оценена чрез подравняване на аминокиселинните секвенции (45).

OXA-235, както и нейните деривати OXA-236 и OXA-237, са последните идентифицирани OTCs при изолати *A. baumannii* от САЩ и Мексико (41). Тези карбапенемази притежават 85% аминокиселинна идентичност с OXA-134, 54-57% идентичност с придобитите OXA-23, OXA-24, OXA-58 и OXA-143, и 56% идентичност с вродената OXA-51. По тази причина OXA-235, OXA-236 и OXA-237 са обособени в нов подклас OTCs. Експресията на OXA-235 в *A. baumannii* намалява чувствителността към карбапенеми, докато минималните потискащи концентрации (МПК) на широкоспектърните цефалоспорици остават незасегнати.

Резистентност към карбапенеми, дължаща се на променен пермеабилитет на външната мембрана

A. baumannii притежава външномембранны протеини (outer membrane proteins – OMPs) – порини, които играят роля в развитието на резистентност към карбапенеми (96). През 2002 г. Limansky и сътр. идентифицират imipenem-резистентни клинични изолати *A. baumannii*, при които не се доказва продукция на карбапенемази от нито един молекулярен клас, но е установен дефицит на един 29-kDa

OMP (51). По-късно Mussi и кол. също откриват MDR клинични изолати *A. baumannii*, чиято устойчивост към иміпенем се дължи на загуба на OMP с големина 29 kDa, който е означен като CarO (63). При клониране и охарактеризиране на хромозомния locus, съдържащ *carO* гена, в клинични изолати *A. baumannii* е установено само едно копие на гена в една транскрипционна единица от генома. Ген *carO* кодира полипептид, изграден от 247 аминокиселинни остатъка, с типична N-терминална сигнална последователност и предсказуема трансмембранна топология на β -барели. Изследванията върху щамове с високи МПК на иміпенем (над 16 mg/L) идентифицират разцепвания на *carO* поради вмъкване на различни инсерционни елементи, което довежда до загуба на експресията на протеина (63, 64). Променената експресия на CarO OMP намалява проникването на иміпенем в клетката и води до резистентност към антибиотика. Устойчивостта към меропенем не се свързва с CarO, което се доказва с липсата на меропенем-свързващо място в молекулата на протеина (18). Наскоро Sen и сътр. доказват съвместно участие на дефицита на CarO OMP заедно с продукцията на вродените OXA-51-like и придобити оксацилинази от подгрупи OXA-23-like и OXA-40/24-like в развитието на резистентност към карбапеними сред клинични изолати *A. baumannii* от САЩ (85).

Докладвано е също, че високо ниво на устойчивост към карбапеними при MDR *A. baumannii* може да се дължи на два механизма едновременно: ензимна хидролиза чрез OXA-24 и намален пермеабилитет на външната мембрана, резултат от по-слаба експресия на два OMPs (съотв. 22 и 33 kDa) (12). Друг идентифициран OMP, въввлечен в резистентността към карбапеними на *A. baumannii*, е Opr33-36 (33-36 kDa) (29). Детайлното характеризиране на този протеин доказва, че той има аминокиселинна последователност и състав, типични за порините при Грам-отрицателните бактерии (високо съдържание на глицин, липса на остатъци цистеин, отрица-

телен заряд на молекулата, сходство с трансмембранните β -барели, функциониращи главно като порини, както и с други мембранни и клетъчноповърхностни протеини).

Dupont и сътр. откриват в щамове *A. baumannii* 43-kDa протеин, хомоложен на OprD порина на *Pseudomonas aeruginosa*, който има важна роля в развитието на резистентност към карбапеними в този микроорганизъм (32). Те установяват, че карбапенем-чувствителните *A. baumannii* естествено експресират OprD-like протеин и чувствителността им може да бъде променена при добавяне на основни аминокиселини. Както е известно, при *P. aeruginosa* OprD протеините осигуряват транспорта на иміпенем и основни аминокиселини в бактериалната клетка и дефицитът му води до резистентност към иміпенем. По-нови проучвания отхвърлят вероятната роля на OprD-like протеина в карбапенемната резистентност на *A. baumannii* и внушават идеята, че той действа като OprQ-like протеин, който е специфично свързващо място за Fe^{2+} и Mg^{2+} и помага на микроорганизма в условията на стрес (19).

Резистентност към карбапеними, дължаща се на променена мишена

Промяната на пеницилин-свързващите протеини (penicillin-binding proteins – PBPs) като възможен механизъм за възникване на резистентност към карбапеними в *A. baumannii* е по-слабо проучена. През 1991 г. Gehrlein и сътр. изследват карбапенем-чувствителен изолат *A. baumannii* и *in vitro* получен резистентен мутант (37). Те установяват, че резистентният мутант се характеризира с хиперпродукция на един 24-kDa PBP и слаба продукция на други шест PBPs. По-ново проучване описва наличието на дванадесет PBP модела сред колекция от изолати *A. baumannii* с вариабилни профили на резистентност към β -лактами (34). В изолатите с МПК на иміпенем > 4 mg/L авторите доказват намалена експресия на 73-kDa PBP-2 и приемат, че промяната в мишената се свързва и с намалена чувствителност към карбапеними.

Роля на активния ефлукс за развитие на резистентност към карбапенеми и MDR

Активният ефлукс е друг неензимен механизъм на β -лактамна резистентност, който освен това допринася и за развитие на резистентност спрямо други АМЛС, стратегически за лечение на *A. baumannii* инфекции, и съответно за селекция на MDR изолати. Досега в *A. baumannii* са открити и охарактеризирани три активни ефлукс системи с широка субстратна специфичност от RND (resistance-nodulation-division) семейството, отговорни за множествена резистентност във вида: AdeABC, AdeIJK и AdeFGH (26).

Главният ефлукс механизъм, свързан с резистентност към карбапенеми при *A. baumannii*, се осъществява от хромозомно кодираната трикомпонентна ефлукс помпа AdeABC, срещаща се в близо 80% от клиничните изолати. Свърхекспресията на тази помпа, подлежаща на регулация от *adeRS* гените, които кодират двукомпонентна регулаторна система (57), води до устойчивост към аминогликозиди и намалена чувствителност към флуорохинолони, tetracycline, chloramphenicol, erythromycin, trimethoprim, ethidium bromide, а така също и към netilmicin и meropenem (72). Установено е участието и на други регулаторни гени, които при липса на мутации в *adeRS* могат да доведат до свърхекспресия на AdeABC и съответно да повлияят върху чувствителността на изолатите към карбапенеми (44).

В резистентността към карбапенеми на *A. baumannii* са въввлечени още две RND ефлукс системи (AdeIJK и AdeFGH) и редица non-RND ефлукс помпи, като MFS (Major facilitator superfamily), MATE (Multidrug and toxic-compound extrusion) и SMR (Small multidrug resistance) (26-28).

AdeIJK помпата детерминира резистентност към β -лактами, chloramphenicol, tetracycline, erythromycin, линкозамиди, флуорохинолони, fusidic acid, novobiocin, rifampin, trimethoprim, както и към акридин, сафранин и натриев додецилсулфат (28). При синергично действие на AdeIJK и AdeABC се развива резистент-

ност към tigecycline (28). Експресията на AdeIJK подлежи на регулация от AdeN, който е TetR-тип регулатор.

Третата RND ефлукс система, открита в *A. baumannii* – AdeFGH, също води до развитие на множествена резистентност към АМЛС, а така също и към някои бои (етидиев бромид, сафранин и акридин оранж). Структурните гени за трите компонента са част от оперона *adeFGH*, който подлежи на контрол от LysR-тип транскрипционен регулатор, наречен AdeL (27).

MFS (Major Facilitator Superfamily) семейството обхваща следните по-важни представители: TetA, детерминираща резистентност към tetracycline (82); CmlA и CraA за устойчивост към chloramphenicol (26, 84); MdfA за множествена антимикробна резистентност (96) и AmvA с отношение към антибиотична и резистентност към дезинфектанти (80).

AbeM е член на т. нар. MATE (Multidrug and Toxic compound Extrusion) семейство и детерминира устойчивост на клиничните изолати *A. baumannii* към imipenem и флуорохинолони (90). AbeS, член на SMR (Small Multidrug Resistance) семейството, е малка ефлукс помпа, която има участие в селектирането на множествена резистентност при *A. baumannii* (86).

Механизми на резистентност към аминогликозиди

Най-честият механизъм на резистентност към аминогликозиди включва модификация на amino или хидроксилна група чрез AMEs (4). При *A. baumannii* са идентифицирани AMEs от трите типа: ацетилтрансферази (AACs), аденилтрансферази (ANTs) и фосфотрансферази (APHs). В повечето случаи генетичните детерминанти за AMEs се разполагат на мобилни генетични елементи (плазмиди, транспозони, интегрони) и могат да се разпространяват чрез хоризонтален трансфер във възприемчиви бактериални популации, включително и междувидово (23). Подобно на *P. aeruginosa*, и при *A. baumannii* се установява продукция на повече от един

АМЕ, което рефлектира във високостепенна резистентност към няколко (а в някои случаи и към всички) клинично приложими антибиотици от този клас (66).

Резистентността към амикацин (АМК) се асоциира с АРН(3')-VI фосфотрансфераза (36). Докладвана е също ролята на *aac(6')-Iad* в развитието на резистентност към АМК сред клинични изолати *Acinetobacter* spp. от Япония (30). Интегрони от клас I, съдържащи генните касети *aacA4-catB8-aadA1*, *dhfrXII-orfF-aadA2* или *aacC1-orfP-orfP-orfQ-aadA1*, се свързват с хоризонталния трансфер на разнообразни гени за резистентност към аминогликозиди сред клиничните изолати *A. baumannii* (52).

Промяна на таргетното място чрез метилиране на 16S рРНК е друг важен механизъм на резистентност към аминогликозиди при *A. baumannii*. Продукция на 16S рРНК метилаза ArmA е отговорна за високо ниво на резистентност към трите основни представителя на този клас – АМК, GEN и TOB (МПК > 256 mg/L) и обикновено се доказва едновременно с ОХА-тип карбапенемази, предимно ОХА-23 (23, 89, 100).

Както беше дискутирано по-горе, трикомпонентната ефлукс помпа AdeABC от RND семейството детерминира устойчивост към различни класове АМЛС, в т.ч. и аминогликозиди (57).

Механизми на резистентност към хинолони

Главният механизъм на резистентност към хинолони включва мутации в *gyrA* и *parC* гените, водещи до модификации на GyrA (субединица на ДНК гиразата) и ParC (субединица на топоизомераза IV) и съответно до намален афинитет към тези АМЛС (43, 97). Намалено вътреклетъчно акумулиране, дължащо се на намален инфлукс поради редуцирана експресия на съответните OMPs или на активен ефлукс при увеличена експресия на ефлукс помпи, изнасящи хинолони от бактериалната клетка, е също възможен механизъм на резистентност към този клас (55, 90). В *A. baumannii* също са идентифицирани

плазмид-локализираните детерминанти на резистентност (*qnrA*, *qnrB* и *qnrS*), които медиат инхибиране на свързването на хинолони към ДНК гиразата и топоизомераза IV (99).

Механизми на резистентност към colistin

Механизмите на резистентност към colistin се кодират от хромозомната ДНК на бактериите, като са докладвани два главни механизма. Първият включва мутации в липид А – кодиращите гени (*lpxA*, *lpxC* и *lpxD*), водещи до загуба на ЛПЗ, който е таргетно място за действието на colistin (8). Във втория механизъм участва двукомпонентната система PmrAB, която „усеща“ условията на околната среда (pH, Mg^{2+} и Fe^{3+}) и в отговор регулира експресията на гените, участващи в синтеза на липид А (2). Точкови мутации в *pmrA* и *pmrB* активират *pmrC*, резултиращо в добавяне на фосфоетаноламин към хепта-ацилираната форма на липид А (5). Наскоро в *Escherichia coli* беше докладван *mcr-1* ген с плазмидна локализация, който детерминира резистентност към colistin (59). Въпреки че генът *mcr-1* все още не е бил идентифициран в *A. baumannii*, се предполага, че глобалната прогресия от MDR към PDR *A. baumannii* е неизбежна след появата на трансмисивни детерминанти на резистентност към colistin.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вътреболнични взривове, причинени от карбапенем-резистентни *A. baumannii*, се докладват все по-често по целия свят. Те се свързват с клъстери, включващи щамове с високо клонално сходство, които успешно се разпространяват между отделните страни и се селектират най-вече в резултат от придобиването на гени, кодиращи карбапенем-хидролизиращи ензими, фланкирани в двата края от IS елементи. За появата и персистирането на такива взривове от нозокомиални инфекции спомага и междуболничният трансфер на колонизирани с *A. baumannii* пациенти. В тази връзка, все още има необходимост от усъвършенстване на програми-

те за надзор и контрол на колонизацията и инфекциите, причинени от карбапенем-резистентни и MDR *A. baumannii* в болничните заведения. Тези програми трябва да задълбочат изучаването на глобалната епидемиология на MDR *A. baumannii* в световен

мащаб чрез молекулярно-генетично типизиране на изолатите и характеристика на тяхната антимикробна резистентност, с цел да се осъществи ефективен контрол върху разпространението на MDR изолати в широк географски обхват.

Библиография

1. Adams MD, Goglin K, Molyneux N, et al. Comparative genome sequence analysis of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J. Bacteriol.* 2008; 190 (24): 8053-8064.
2. Adams MD, Nickel GC, Bajaksouzian S, et al.. Resistance to colistin in *Acinetobacter baumannii* associated with mutations in the PmrAB two-component system. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009; 53 (9): 3628-3634.
3. Afzal-Shah M, Woodford N, Livermore D. Characterization of OXA-25, OXA-26, and OXA-27, molecular class D β -lactamases associated with carbapenem resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; 45 (2): 583-588.
4. Asif M, Alvi IA, Rehman SU. Insight into *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, global resistance, mechanisms of resistance, treatment options, and alternative modalities. *Infect Drug Resist.* 2018; 11: 1249-1260.
5. Beceiro A, Llobet E, Aranda J, et al. Phosphoethanolamine modification of lipid A in colistin-resistant variants of *Acinetobacter baumannii* mediated by the pmrAB two-component regulatory system. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011; 55 (7): 3370-3379.
6. Bertini A, Giordano A, Varesi P, et al. First report of the carbapenem-hydrolyzing oxacillinase OXA-58 in *Acinetobacter baumannii* isolates in Italy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50 (6): 2268-2269.
7. Bogaerts P, Naas T, Wybo I, et al. Outbreak of infection by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the carbapenemase OXA-58 in Belgium. *J. Clin. Microbiol.* 2006; 44 (11): 4189-4192.
8. Bojkovic J, Richie DL, Six DA, et al. Characterization of an *Acinetobacter baumannii* lptD deletion strain: permeability defects and response to inhibition of lipopolysaccharide and fatty acid biosynthesis. *J. Bacteriol.* 2016; 198 (4): 731-741.
9. Bonnin RA, Nordmann P, Potron A, et al. Carbapenem-hydrolyzing GES-type extended-spectrum beta-lactamase in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011-a; 55 (1): 349-354.
10. Bonnin RA, Poirel L, Licker M, et al. Genetic diversity of carbapenem-hydrolysing β -lactamases in *Acinetobacter baumannii* from Romanian hospitals. *Clin. Microbiol. Infect.* 2011-b; 17 (10): 1524-1528.
11. Bonnin RA, Poirel L, Naas T, et al. Dissemination of New Delhi metallo- β -lactamase-1-producing *Acinetobacter baumannii* in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (9): E362-E365.
12. Bou G, Cervero G, Dominguez MA, et al. Characterization of a nosocomial outbreak caused by a multiresistant *Acinetobacter baumannii* strain with a carbapenem-hydrolyzing enzyme: high-level carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* is not due solely to the presence of β -lactamases. *J Clin Microbiol.* 2000-a; 38 (9): 3299-3305.
13. Bou G, Oliver A, Martínez-Beltrán J. OXA-24, a novel class D beta-lactamase with carbapenemase activity in an *Acinetobacter baumannii* clinical strain. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000-b; 44 (6): 1556-1561.
14. Brown S, Amyes SG. OXA β -lactamases in *Acinetobacter*: the story so far. *J Antimicrob. Chemother.* 2006; 57 (1): 1-3.
15. Brown S, Young HK, Amyes SG. Characterisation of OXA-51, a novel class D carbapenemase found in genetically unrelated clinical strains of *Acinetobacter baumannii* from Argentina. *Clin. Microbiol. Infect.* 2005; 11 (1): 15-23.
16. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995; 39 (6): 1211-1233.
17. Castanheira M, Wanger A, Kruzel M, et al. Emergence and clonal dissemination of OXA-24- and OXA-58-producing *Acinetobacter baumannii* strains in Houston, Texas: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *J Clin Microbiol.* 2008; 46 (9): 3179-3180.
18. Catel-Ferreira M, Coadou G, Molle V. Structure-function relationships of CarO, the carbapenem resistance-associated outer membrane protein of *Acinetobacter baumannii*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011; 66 (9): 2053-2056.
19. Catel-Ferreira M, Nehmé R, Molle V, et al. Deciphering the function of the outer membrane protein OprD homologue of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012; 56 (7): 3826-3832.
20. Chagas TP, Carvalho KR, de Oliveira Santos IC, et al. Characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Brazil (2008-2011): countrywide spread of OXA-23-producing clones (CC15 and CC79). *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2014; 79 (4): 468-472.
21. Chen TL, Wu RC, Shaio MF, et al. Acquisition of a plasmid-borne blaOXA-58 gene with an upstream IS1008 insertion conferring a high level of carbapenem resistance to *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008; 52 (7): 2573-2580.
22. Chen Y, Zhou Z, Jiang Y, et al. Emergence of NDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* in China. *J Antimicrob. Chemother.* 2011; 66 (6): 1255-1259.



23. Cho YJ, Moon DC, Jin JS, et al. Genetic basis of resistance to aminoglycosides in *Acinetobacter* spp. and spread of *armA* in *Acinetobacter baumannii* sequence group 1 in Korean hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009; 64 (2): 185-190.
24. Coelho J, Woodford N, Afzal-Shah M, et al. Occurrence of OXA-58-like carbapenemases in *Acinetobacter* spp. collected over 10 years in three continents. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2006; 50 (2): 756-758.
25. Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini GM. Metallo- β -lactamases: a last frontier for β -lactams? *Lancet Infect. Dis*. 2011; 11 (5): 381-393.
26. Coyne S, Courvalin P, Périchon B. Efflux-mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter* spp. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2011; 55 (3): 947-953.
27. Coyne S, Rosenfeld N, Lambert T, et al. Overexpression of resistance-nodulation-cell division pump AdeFGH confers multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2010; 54 (10): 4389-4393.
28. Damier-Piolle L, Magnet S, Brémont S, et al. AdeIJK, a resistance-nodulation-cell division pump effluxing multiple antibiotics in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2008; 52 (2): 557-562.
29. del Mar Tomás M, Beceiro A, Pérez A, et al. Cloning and functional analysis of the gene encoding the 33- to 36-kilodalton outer membrane protein associated with carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2005; 49 (12): 5172-5175.
30. Doi Y, Wachino J, Yamane K, et al. Spread of novel aminoglycoside resistance gene *aac(6')*-Iad among *Acinetobacter* clinical isolates in Japan. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48 (6): 2075-2080.
31. Donald HM, Scaife W, Amyes SGB, et al. Sequence analysis of ARI-1, a novel OXA β -lactamase, responsible for imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii* 6B92. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2000; 44 (1): 196-199.
32. Dupont M, Pages JM, Lafitte D, et al. Identification of an *OprD* homologue in *Acinetobacter baumannii*. *J. Proteome Res*. 2005; 4 (6): 2386-2390.
33. Espinal P, Fugazza G, López Y, et al. Dissemination of an NDM-2-producing *Acinetobacter baumannii* clone in an Israeli rehabilitation center. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2011; 55 (11): 5396-5398.
34. Fernandez-Cuenca F, Martinez-Martinez L, Conejo MC, et al. Relationship between β -lactamase production, outer membrane protein and penicillin-binding protein profiles on the activity of carbapenems against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *J. Antimicrob. Chemother*. 2003; 51 (3): 565-574.
35. Fu Y, Jiang J, Zhou H, et al. Characterization of a novel plasmid type and various genetic contexts of *bla* OXA-58 in *Acinetobacter* spp. from multiple cities in China. *PLoS One* 2014; 9 (1): e84680.
36. Gallego L, Towner KJ. Carriage of class 1 integrons and antibiotic resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from northern Spain. *J Med Microbiol*. 2001; 50 (1): 71-77.
37. Gehrlein M, Leying H, Cullmann W, et al. Imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii* is due to altered penicillin-binding proteins. *Chemotherapy*. 1991; 37 (6): 405-412.
38. Gonzalez-Villoria AM, Tamayo-Legorreta E, Garza-Ramos U, et al. A multicenter study in Mexico finds *Acinetobacter baumannii* clinical isolates belonging to clonal complexes 636B (113B) and 92B harboring OXA-72, OXA-239, and OXA-469. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2016; 60 (4): 2587-2588.
39. Héritier C, Dubouix A, Poirel L, et al. A nosocomial outbreak of *Acinetobacter baumannii* isolates expressing the carbapenem-hydrolyzing oxacillinase OXA-58. *J. Antimicrob. Chemother*. 2005; 55 (1): 115-118.
40. Héritier C, Poirel L, Aubert D, et al. Genetic and functional analysis of the chromosome-encoded carbapenem-hydrolyzing oxacillinase OXA-40 of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2003; 47 (1): 268-273.
41. Higgins PG, Pérez-Llarena FJ, Zander E, et al. OXA-235, a novel class D β -lactamase involved in resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2013; 57 (5): 2121-2126.
42. Higgins PG, Poirel L, Lehmann M, et al. OXA-143, a novel carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2009; 53 (12): 5035-5038.
43. Higgins PG, Wisplinghoff H, Stefanik D, et al. Selection of topoisomerase mutations and overexpression of *adeB* mRNA transcripts during an outbreak of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*. 2004; 54 (4): 821-823.
44. Hornsey M, Ellington MJ, Doumith M, et al. AdeABC-mediated efflux and tigecycline MICs for epidemic clones of *Acinetobacter baumannii*. *J. Antimicrob. Chemother*. 2010; 65 (8): 1589-1593.
45. Kim CK, Lee Y, Lee H, et al. Prevalence and diversity of carbapenemases among imipenem-nonsusceptible *Acinetobacter* isolates in Korea: emergence of a novel OXA-182. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis*. 2010; 68 (4): 432-438.
46. Kohlenberg A, Brümmer S, Higgins PG, et al. Outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* carrying the carbapenemase OXA-23 in a German university medical centre. *J Med Microbiol*. 2009; 58 (11): 1499-1507.
47. Lee CR, Lee JH, Park M, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. *Front. Cell Infect. Microbiol*. 2017; 7: 55.
48. Lee K, Yum JH, Yong D, et al. Novel acquired metallo-beta-lactamase gene, *bla*SIM-1, in a class 1 integron from *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Korea. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2005; 49 (11): 4485-4491.
49. Lee Y, Kim CK, Lee H, et al. A novel insertion sequence, ISAb10, inserted into ISAb1 adjacent to the *bla*(OXA-23) gene and disrupting the outer membrane protein gene *carO* in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2011; 55 (1): 361-363.
50. Li Y, Guo Q, Wang P, et al. Clonal dissemination of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* producing an OXA-23 β -lactamase at a teaching hospital in Shanghai, China. *J Microbiol. Immunol. Infect*. 2015; 48 (1): 101-108.

51. Limansky AS, Mussi MA, Viale AM. Loss of a 29-kilodalton outer membrane protein in *Acinetobacter baumannii* is associated with imipenem resistance. *J Clin Microbiol.* 2002; 40 (12): 4776-4778.
52. Lin MF, Chang KC, Yang CY, et al. Role of integrons in antimicrobial susceptibility patterns of *Acinetobacter baumannii*. *Jpn. J Infect. Dis.* 2010; 63 (6): 440-443.
53. Lin MF, Kuo HY, Yeh HW, et al. Emergence and dissemination of blaOXA-23-carrying imipenem-resistant *Acinetobacter* sp. in a regional hospital in Taiwan. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2011; 44 (1): 39-44.
54. Lin MF, Lan CY. Antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*: From bench to bedside. *World J Clin Cases.* 2014; 2 (12): 787-814.
55. Ling B-D, Zhang L, Li X-Z. Antimicrobial resistance and drug efflux pumps in *Acinetobacter*. In: *Efflux-Mediated Antimicrobial Resistance in Bacteria*. Li XZ, Elkins CA, Zgurskaya HI, editors. Springer International Publishing: Springer; 2016: 329-358.
56. Lolans K, Rice TW, Munoz-Price LS, et al. Multicity outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates producing the carbapenemase OXA-40. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50 (9): 2941-2945.
57. Marchand I, Damier-Piolle L, Courvalin P, et al. Expression of the RND-type efflux pump AdeABC in *Acinetobacter baumannii* is regulated by the AdeRS two-component system. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004; 48 (9): 3298-3304.
58. Marqué S, Poirel L, Héritier C, et al. Regional occurrence of plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing oxacillinase OXA-58 in *Acinetobacter* spp. in Europe. *J Clin Microbiol.* 2005; 43 (9): 4885-4888.
59. McGann P, Snesrud E, Maybank R, et al. *Escherichia coli* Harboring mcr-1 and blaCTX-M on a Novel IncF Plasmid: First Report of mcr-1 in the United States. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016; 60 (7): 4420-4421.
60. Merino M, Acosta J, Poza M et al. OXA-24 carbapenemase gene flanked by XerC/XerDlike recombination sites in different plasmids from different *Acinetobacter* species isolated during a nosocomial outbreak. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010; 54 (6): 2724-2727.
61. Mosqueda N, Espinal P, Cosgaya C, et al. Globally expanding carbapenemase finally appears in Spain: nosocomial outbreak of *Acinetobacter baumannii* producing plasmid-encoded OXA-23 in Barcelona, Spain. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013; 57 (10): 5155-5157.
62. Mugnier PD, Poirel L, Naas T, et al. Worldwide dissemination of the blaOXA-23 carbapenemase gene of *Acinetobacter baumannii*. *Emerg. Infect. Dis.* 2010; 16 (1): 35-40.
63. Mussi MA, Limansky AS, Viale AM. Acquisition of resistance to carbapenems in multidrug-resistant clinical strains of *Acinetobacter baumannii*: natural insertional inactivation of a gene encoding a member of a novel family of β -barrel outer membrane proteins. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005; 49 (4): 1432-1440.
64. Mussi MA, Relling VM, Limansky AS, et al. CarO, an *Acinetobacter baumannii* outer membrane protein involved in carbapenem resistance, is essential for L-ornithine uptake. *FEBS Lett.* 2007; 581 (29): 5573-5578.
65. Naas T, Levy M, Hirschauer C, et al. Outbreak of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* producing the carbapenemase OXA-23 in a tertiary care hospital of Papeete, French Polynesia. *J Clin Microbiol.* 2005; 43 (9): 4826-4829.
66. Nie L, Lv Y, Yuan M, et al. Genetic basis of high level aminoglycoside resistance in *Acinetobacter baumannii* from Beijing, China. *Acta Pharm. Sin. B.* 2014; 4 (4): 295-300.
67. Opazo A, Domínguez M, Bello H, et al. OXA-types carbapenemases in *Acinetobacter baumannii* in South America. *J Infect. Dev. Ctries.* 2012; 6 (4): 311-316.
68. Papa A, Koulourida V, Souliou E. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a newly established Greek hospital. *Microb. Drug Resist.* 2009; 15 (4): 257-260.
69. Paton R, Miles RS, Hood J, et al. ARI-1: β -lactamase-mediated imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Int. J Antimicrob. Agents* 1993; 2 (2): 81-88.
70. Pfeifer Y, Trifonova A, Pietsch M, et al. Clonal transmission of Gram-negative bacteria with carbapenemases NDM-1, VIM-1 and OXA-23/72 in a Bulgarian hospital. *Microb. Drug Resist.* 2017; 23 (3): 301-307.
71. Pfeifer Y, Wilharm G, Zander E, et al. Molecular characterization of blaNDM-1 in an *Acinetobacter baumannii* strain isolated in Germany in 2007. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011; 66 (9): 1998-2001.
72. Piddock LJ. Clinically relevant chromosomally encoded multidrug resistance efflux pumps in bacteria. *Clin Microbiol. Rev.* 2006; 19 (2): 382-402.
73. Poirel L, Mansour W, Bouallegue O, et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from Tunisia producing the OXA-58-like carbapenem-hydrolyzing oxacillinase OXA-97. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008; 52 (5): 1613-1617.
74. Poirel L, Marqué S, Héritier C, et al. OXA-58, a novel class D β -lactamase involved in resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49 (1): 202-208.
75. Poirel L, Naas T, Nordmann P. Diversity, epidemiology, and genetics of class D β -lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010; 54 (1): 24-38.
76. Poirel L., Nordmann P. Carbapenem-resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol. Infect.* 2006; 12 (9): 826-836.
77. Pournaras S, Markogiannakis A, Ikonomidis A, et al. Outbreak of multiple clones of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates expressing OXA-58 carbapenemase in an intensive care unit. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006; 57 (3): 557-561.
78. Principe L, Piazza A, Giani T, et al. Epidemic diffusion of OXA-23-producing *Acinetobacter baumannii* isolates in Italy: results of the first cross-sectional countrywide survey. *J Clin Microbiol.* 2014; 52 (8): 3004-3010.
79. Quinteira S, Grosso F, Ramos H, et al. Molecular epidemiology of imipenem-resistant *Acinetobacter haemolyticus* and *Acinetobacter baumannii* isolates carrying plasmid-mediated OXA-40 from a Portuguese hospital. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007; 51: 3465-3466.



80. Rajamohan G, Srinivasan VB, Gebreyes WA. Molecular and functional characterization of a novel efflux pump, AmvA, mediating antimicrobial and disinfectant resistance in *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob. Chemother. 2010; 65 (9): 1919-1925.
81. Ravasi P, Limansky AS, Rodriguez RE, et al. ISAbA825, a functional insertion sequence modulating genomic plasticity and bla_{OXA-58} expression in *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob. Agents Chemother. 2011; 55 (2): 917-920.
82. Ribera A, Roca I, Ruiz J, et al. Partial characterization of a transposon containing the tet(A) determinant in a clinical isolate of *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob. Chemother. 2003; 52 (3): 477-480.
83. Robledo I, Aquino E, Sante M, et al. Detection of KPC in *Acinetobacter* spp. in Puerto Rico. Antimicrob. Agents Chemother. 2010; 54 (3): 1354-1357.
84. Roca I, Marti S, Espinal P, et al. CraA, a major facilitator superfamily efflux pump associated with chloramphenicol resistance in *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob. Agents Chemother. 2009; 53 (9): 4013-4014.
85. Sen B, Joshi SG. Studies on *Acinetobacter baumannii* involving multiple mechanisms of carbapenem resistance. J Appl. Microbiol. 2016; 120 (3): 619-629.
86. Srinivasan VB, Rajamohan G, Gebreyes WA. Role of AbeS, a novel efflux pump of the SMR family of transporters, in resistance to antimicrobial agents in *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob. Agents Chemother. 2009; 53 (12): 5312-5316.
87. Stoeva T, Higgins PG, Bojkova K, et al. Clonal spread of carbapenem-resistant OXA-23-positive *Acinetobacter baumannii* in a Bulgarian university hospital. Clin. Microbiol. Infect. 2008; 14 (7): 723-727.
88. Stoeva T, Higgins PG, Savov E, et al. Nosocomial spread of OXA-23 and OXA-58 β -lactamase-producing *Acinetobacter baumannii* in a Bulgarian hospital. J Antimicrob. Chemother. 2009; 63 (3): 618-620.
89. Strateva T, Markova B, Marteva-Proevska Y, et al. Widespread dissemination of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* producing OXA-23 carbapenemase and ArmA 16S ribosomal RNA methylase in a Bulgarian university hospital. Braz. J Infect. Dis. 2012; 16 (3): 307-310.
90. Su XZ, Chen J, Mizushima T, et al. AbeM, a H⁺-coupled *Acinetobacter baumannii* multidrug efflux pump belonging to the MATE family of transporters. Antimicrob. Agents Chemother. 2005; 49 (10): 4362-4364.
91. Sun F, Ou Q, Wang Q, et al. The resistance and transmission mechanism of *Acinetobacter baumannii* isolates in a tertiary care hospital, China. J Chemother. 2016; 28 (6): 476-481.
92. Todorova B, Velinov T, Ivanov I, et al. First detection of OXA-24 carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* isolates in Bulgaria. World J Microbiol. Biotechnol. 2014; 30 (4): 1427-1430.
93. Tsakris A, Ikonomidis A, Pournaras S, et al. VIM-1 metallo- β -lactamase in *Acinetobacter baumannii*. Emerg. Infect. Dis. 2006; 12 (6): 981-983.
94. Turton JF, Ward ME, Woodford N, et al. The role of ISAbA1 in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*. FEMS Microbiol. Lett. 2006; 258 (1): 72-77.
95. Valenzuela JK, Thomas L, Partridge SR, et al. Horizontal gene transfer in a polyclonal outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. J Clin Microbiol. 2007; 45 (2): 453-460.
96. Vila J, Marti S, Sánchez-Céspedes J. Porins, efflux pumps and multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. J. Antimicrob. Chemother. 2007; 59 (6): 1210-1215.
97. Vila J, Ruiz J, Goñi P, et al. Mutation in the gyrA gene of quinolone-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob. Agents Chemother. 1995; 39 (5): 1201-1203.
98. Walther-Rasmussen J, Hoiby N. OXA-type carbapenemases. J. Antimicrob. Chemother. 2006; 57 (3): 373-383.
99. Yang H, Hu L, Liu Y, et al. Detection of the plasmid-mediated quinolone resistance determinants in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* in China. J Chemother. 2016; 28 (5): 443-445.
100. Yu YS, Zhou H, Yang Q, et al. Widespread occurrence of aminoglycoside resistance due to ArmA methylase in imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in China. J Antimicrob Chemother. 2007; 60 (2): 454-455.
101. Yum JH, Yi K, Lee H, et al. Molecular characterization of metallo- β -lactamase-producing *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter* genomospecies 3 from Korea: identification of two new integrons carrying the bla(VIM-2) gene cassettes. J. Antimicrob. Chemother. 2002; 49 (5): 837-840.

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Таня Стратева, дм
 Катедра по медицинска микробиология
 Медицински факултет
 Медицински университет
 ул. "Здраве" № 2
 1431 София, България
 тел. +359 2 9172750
 e-mail: dr.strateva@abv.bg

Address for correspondence:

Assoc. Prof. Tanya Strateva, MD, PhD
 Department of Medical Microbiology
 Faculty of Medicine
 Medical University
 2 Zdrave Str.
 Bg – 1431 Sofia
 tel. +359 2 9172750
 e-mail: dr.strateva@abv.bg

Год. III. Ноемврий и Декемврий Кн. XI и XII.

МЕДИЦИНСКИ НАПРЪДЪКЪ

ОТЪ РЕДАКЦИЯТА

Къмъ сътрудниците и читателитѣ ни.

Тъкмо преди три години ние захванахме издаването на Медицински Напрѣдъкъ. Тия три години бѣха най-бурнитѣ въ живота на нашето сѣловие отъ освобождението насамъ. Това не е случайно съвпадение и ние се ласкаемъ да мислимъ, че Медицински Напрѣдъкъ е играялъ немаловажна роля въ оживлението за което е думата. Това оживление се дължеше най-главно на борбата по организацията на сѣловието ни и по новия законопроектъ за народното здравие. Тия дѣла, отъ огромно значение както за сѣловието ни, така и за цѣлата страна, тѣсно сж свързани съ нашето списание, което ги имаше като централенъ пунктъ на програмата си. Като посочваме върху значението на Медицински Напрѣдъкъ по изучаванieto и рѣшаванieto най-важнитѣ санитарни въпроси, далечъ е отъ насъ мисълта да свързваме това значение на списанието съ имената на редакторитѣ му: Медицински Напрѣдъкъ бѣше органъ на огромното болшинство български лѣкари, отъ тѣхъ се крѣпеше той и въ нравствено и въ материално отношение и тѣмъ се дължеше сжществуването му и успѣхитъ му. Имаше врѣме когато не единъ лѣкарь е пострадалъ, както сж страдали и редакторитѣ, за участието имъ, или даже за съчувствието на списанието ни. Нашето списание имаше за цѣлъ освѣтъ научно разработване на националната медицина, подобрънieto въ санитарното ни законодателство и организацията на сѣловието ни, още и подобръние на взаимнитѣ ни отношения и подобръние на самата ни медицинска журналистика. Извѣстно е, че, за жалостъ нашитѣ списания и, трѣбва да се признае, най-много медицинскитѣ, сж допущали твърдѣ недостойни приеми и лични разправии. Ръководителитѣ на медицинскитѣ списания — лѣкари често пакти сж забравяли званieto си, което имъ налага да бждатъ преди всичко хуманни и справедливи и че, високо поставени въ обществото, трѣбва да даватъ примѣри на благородство и добро възпитание. Безъ тия качества ни единъ лѣкарь не може съвѣстно да изпълни прѣдзначението си, наопаки, въ всичкитѣ си дѣйствия той безъ тѣхъ ще принася само вреда. Толкова повече се изискватъ такива качества отъ ония, които се наематъ да бж-

датъ публични ръководители. Нашето списание винаги е съзнавало това и то ни единъ път, даже и при най-големи и най-несправедливи лични нападки противъ насъ, не е изпадало до лични разправи, а винаги е критикувало дѣлата, а не авторитѣ имъ. Направлението на нашето списание е посрѣщнато съ най-големи симпатии и ние прѣднамѣрено подчеркнуваме това за доказателство, че българския лѣкаръ не иска, нека ни бжде позволено да кажемъ, порнография, а нѣщо по-възвишено, по-честно и по-реално.

Ние много добръ съзнаваме, че опрѣдѣленитѣ въ нашата програма цѣли далечъ още не сж постигнати. Съ организацията на съсловieto — създаването на съюза — и съ новия законопроектъ за народното здравие сж отбѣлѣжени само пѣтицата, по които трѣбва да се върви за напредъка на съсловieto ни и на санитарното дѣло. Сега именно се отваря най-ползотворна работа за истинскитѣ дѣятели. Едно добро списание, съ честно и обективно направление, ще принесе по-голема полза отъ колкото кое и да е санитарно учрѣждение, за които се харчатъ десетки хиляди лева. При такива условия ние нѣмаше да спираме нашето списание, ако не бѣше рѣшено да се издава съюзния печатенъ органъ, който, ние така мислимъ, не може да има други задачи освѣнъ ония, които сж отбѣлѣзани и въ програмата на нашето списание. Едновременнотъ пѣкъ излизание на двѣ, еднакви по цѣлитѣ и напвленията, медицински списания у насъ е невъзможно. Прѣдъ видъ на това, че Медицински Напредъкъ сега навършва третата си годишнина и че, споредъ рѣшението на II-я съборъ, тъкмо сега трѣбва да захване излизанието на сп. „Летописи на българския лѣкарски съюзъ“ — органъ на съюза, ние рѣшихме, че е необходимо да спрѣмъ нашето списание, за да не дѣлимъ силитѣ, които сж насочени къмъ еднакви цѣли. Обаче, ние при това смѣтаме за нужно да заявимъ, че ако по каквито и да било причини, органа на лѣкарския съюзъ не захване да излиза или, ако — въ което ние не вѣрваме — той органъ, по една или друга причина, не удовлетвори насжщитѣ потребности на българския лѣкаръ, ние изново ще се повърнемъ къмъ издаването на Медицински Напредъкъ съ сжщата програма, съ сжщото направление и при сжщата редакция.

Поднасяме дълбоката си признателностъ на нашитѣ сътрудници и читатели за нравственната и материална поддръжка, безъ която списанието ни не би имало възможностъ да съществува.

София, 1 Януарий 1903 год.

Редактори : {
 Д-ръ Д. Молловъ
 Д-ръ П. Ораховъ
 Д-ръ Д. Кирановъ
 Д-ръ С. Ватевъ
 Д-ръ М. Ивановъ
 Д-ръ Б. Беронъ
 Д-ръ Д. Кировъ.



ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ

Общи изисквания:

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

Технически изисквания:

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

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

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

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

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

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

Статистическа обработка:

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

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



Eplerenone 25 mg film-coated tablets
Eplerenone 50 mg film-coated tablets

Доверие за качествено бъдеще

Spironolacton Actavis®

Spironolactone 25 mg x 30 обвити таблетки

Утвърден във времето



Отпуска се по лекарско предписание.

КХП Carditrust 25 mg - 20150106 / 03.05.2017

КХП Carditrust 50 mg - 20150107 / 03.05.2017

За допълнителна информация

Актавис ЕАД (компания на Тева)

1407 София, ул. Люба Величкова 9

тел.: 02 489 95 85

IAL: 41355/24.09.2019


Actavis