

Съвременна Медицина

Modern
medicine

1/2016

LX



Съюз на българските медицински специалисти

PANCEF®

Cefixime

Веднъж дневно

ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ



ALKALOID
Health above all

1/2016

LX



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. З. Коларов

E-mail: zkolarov@abv.bg

Научен секретар:

доц. Р. Кръстева

E-mail: krasteva_r@yahoo.com

Членове:

Доц. К. Ангелов
Доц. М. Георгиев
Проф. О. Георгиев
Проф. А. Гудев
Проф. В. Димитрова
Проф. В. Златков
Проф. З. Каменов
Проф. Д. Костадинов
Проф. Г. Куртева
Проф. Ц. Кътова
Проф. М. Маринов
Проф. Л. Матева
Проф. В. Миланова
Проф. П. Минчев
Акад. проф. В. Митев
Проф. Л. Митева
Проф. Е. Наумова
Проф. Г. Начев
Проф. А. Николов
Проф. Е. Паскалев
Проф. П. Переновска
Проф. И. Петкова
Чл.-кор. проф. Н. Петров (ВМА)
Проф. Т. Попов
Доц. К. Рамшев (ВМА)
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

От редактора

Б. Богов

Уважаеми читатели 3

Клиничен случай

Г. Ангев, С. Начева, М. Крупев, И. Петрова,

С. Андонова, Д. Овчаров, Ю. Петрова

Дехисценция на полупунните канали на лабиринта и перилимфна
фистула – два отделни синдрома с една и съща клинична изява 4

В. Миленова, Р. Кръстева, Б. Богов

Остро бъбречно увреждане при контраст-индуцирана
нефропатия и необходимостта от заместителна терапия 9

Румяна Трендафилова, Здравка Янева,

Антон Славчев, Иван Кръстев

Психиатрични аспекти на Адисоновата болест 14

М. Николова, М. Боянов, Т. Цочева, Н. Чернев,

М. Крупев, Р. Кръстева, Б. Богов

Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон –
представяне на случай и обзор на литературата 20

Обзор

Даниела Монова, Симеон Монов

Затлъстяване и автоимунни болести 30

Т. Великов, Е. Кинова, Г. Михайлов, А. Гудев

Сърдечно-съдов профил на хемодиализирания пациент 43

Н. Гергинова, Б. Богов

Принципи на лечение при първичните мембранозни гломерулонефрити 55

Цветелина Владимирова, Юлия Петрова, Здравко Каменов

Диагноза и лечение на диабетната невропатия. Част 1 - диагноза 63

Цветелина Владимирова, Юлия Петрова, Здравко Каменов

Диагноза и лечение на диабетната невропатия. Част 2 - лечение 70

На Вашето внимание

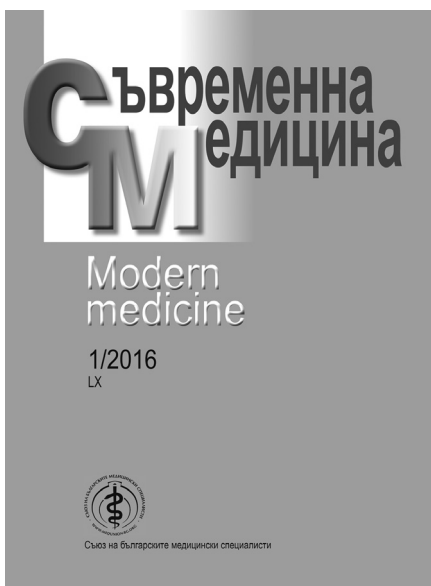
Изисквания към авторите 76

Адрес на редакцията:

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

Списание "Съвременна медицина" излиза в 6 книжки годишно.

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



EDITORIAL BOARD

Editor in chief:

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

Deputy editor:

prof. H. Kolarov
E-mail: zkolarov@abv.bg

Scientific secretary:

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

Editorial staff:

Assoc. Prof. K. Angelov
Assoc. Prof. M. Georgiev
Prof. O. Georgiev
Prof. A. Gudev
Prof. V. Dimitrova
Prof. V. Zlatkov
Prof. Z. Kamenov
Prof. D. Kostadinov
Prof. D. Kurteva
Professor 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. D. Nachev
Prof. A. Nikolov
Prof. E. Paskalev
Prof. P. Perenovska
Prof. I. Petkova
Corr. prof. N. Petrov
(Military Medical Academy)
Prof. Popov
Assoc. Prof. K. Ramshev
(Military Medical Academy)
Prof. R. Rashkov
Prof. I. Saltirov
Prof. D. Willcox
Prof. L. Spasov
Prof. R. Stoilov
Prof. A. Temelkov
Corr. prof. L. Traykov
Prof. V. Hadjidekov
Assoc. Prof. E. Hadziev

CONTENTS

Editorial

B. Bogov
Dear readers 3

Clinical cases

G. Angov, S. Nacheva, M. Krupev, I. Petrova,
S. Andonova, D. Ovcharov, J. Petrova
Semicircular canals dehiscence and perilymph fistula – two separate
syndromes with identical clinical manifestation 4

V. Milenova, R. Krasteva, B. Bogov
Acute kidney injury – contrast induced nephropathy –
the need of renal replacement therapy 9

R. Trendafilova, Zdravka Yaneva, Anton Slavchev, Ivan Krastev
Psychiatric aspects of Addison's disease 14

M. Nikolova, M. Boyanov, T. Tsocheva, N. Chernev,
M. Krupev, R. Krasteva, B. Bogov
Syndrome of inappropriate ADH secretion –
report of a case and review of the literature 20

Surveys

Daniela Monova, Simeon Monov
Obesity and autoimmune diseases 30

T. Velikov, E. Kinova, G. Mihaylov, A. Gudev
Cardiovascular profile of hemodialysis patient 43

N. Gerginova, B. Bogov
Principles of treatment in primary
Membranous glomerulonephritis 55

Tsvetelina Vladimirova, Julia Petrova, Zdravko Kamenov
Diagnosis and Treatment of Diabetic Neuropathy Part 1 - Diagnosis 63

Tsvetelina Vladimirova, Julia Petrova, Zdravko Kamenov
Diagnosis and Treatment of Diabetic Neuropathy Part 2 – Treatment 70

To your attention

Requirements authors 76

Editorial address:

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

СЪВРЕМЕННА МЕДИЦИНА 1/2016

Издател: МЕДИКАРТ НОВА ООД
Редакторска обработка: Ивета Ковачевска
Предпечат: Борис Зл. Павлов
Формат: 60x90/8
Печат: Алианс Принт

ISSN 0562-7192



Проф. Борис Богов
главен редактор

Уважаеми читатели,

Специализираното медицинско списание „Съвременна медицина“ е отново факт, след дълъг реконвалесцентен период. За по-младите му читатели е важно да научат, че за първи път списанието е създадено през 1950 г. като приемник на сп. „Медицински летописи“, наследило през 1948 г. периодичното издание на тогавашния Лекарски съюз. „Съвременна медицина“ е добре известно, многопрофилно, с научен и образователен характер, с най-дългата история в периодичния медицински печат. Днес, то е отново факт, благодарение на амбицията на Съюза на медицинските специалисти (СМС), гласуваното ни доверие и декларираната готовност от наша страна изданието да заеме подобаващото му се място в медицинската периодика. Списанието е факт и благодарение на обещаната безрезервна подкрепа на Медицински университет – София, в лицето на неговия ректор.

Уважаеми читатели,

Амбицията на редакционната колегия е списанието да бъде необходимото помагало, научният справочник и източник на най-новото от медицинката наука, за всеки в дадената област, както и поле за изява на български медицински специалисти, емблема за научни постижения, както и да предоставя възможност за публикуване на материали и на чужди автори.

Всичко това ще бъде основание сп. „Съвременна медицина“ да стане и единственото българско специализирано медицинско издание, което ще се индексира и получи място сред водещите специализирани европейски списания, признание за което ще бъде полученият Impact factor.

С общи усилия това би станало възможно в едно не много далечно бъдеще.

Концепцията на списание „Съвременна медицина“ е построена върху реалната необходимост от съвременни познания в областта на медицината и необходимостта от практическото им приложение в интерес на здравната промоция, профилактика, медицинска етика и здравни грижи.

ДЕХИСЦЕНЦИЯ НА ПОЛУЛУННИТЕ КАНАЛИ НА ЛАБИРИНТА И ПЕРИЛИМФНА ФИСТУЛА – ДВА ОТДЕЛНИ СИНДРОМА С ЕДНА И СЪЩА КЛИНИЧНА ИЗЯВА

Г. Ангов¹, С. Начева¹, М. Крупев², И. Петрова¹, С. Андонова¹, Д. Овчаров¹, Ю. Петрова¹

¹Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска“, МУ-София

²Клиника по образна диагностика, УМБАЛ „Александровска“, МУ-София

Резюме:

Перилимфната фистула представлява рядък етиологичен причинител на световъртеж и слухови нарушения. Характерно за това състояние, че световъртежът е пристъпен и се провокира от приомите на Валсалва. Патоанатомичната находка се състои в абнормна комуникация между перилимфното пространство на вътрешното ухо и кухината на средното ухо. През тази комуникация известно количество лимфа преминава от вътрешното, в средното ухо, предизвиквайки промяна в хидродинамиката и налягането на лабиринта, които стоят в основата на типичната клинична картина. Някои автори приемат, че патологична комуникация между перилимфното пространство и черепната кухина при дехисценция на костта на полуокръжните канали на лабиринта, резултира със същите последици и предизвиква клинично неразличими оплаквания при пациентите. Последващото изложение цели да разгледа клиничен случай на млад мъж с дехисценция на трите полуокръжни канала на лабиринта вляво, чиито оплаквания, неврофизиологични и отоневрологични изследвания насочваха първоначално към наличие на перилимфна фистула вляво. Разграничаването на двете състояния изисква прецизна клинична, неврофизиологична и образна корелация и има съществено значение за правилното лечение, особено на терапевтично резистентни пациенти.

Ключови думи:

перилимфна фистула, световъртеж, дехисценция на полуокръжните канали на костния лабиринт

SEMICIRCULAR CANALS DEHISCENCE AND PERILYMPH FISTULA – TWO SEPARATE SYNDROMES WITH IDENTICAL CLINICAL MANIFESTATION

G. Angov¹, S. Nacheva¹, M. Kruphev², I. Petrova¹, S. Andonova¹, D. Ovcharov¹, J. Petrova¹

¹Clinic of neurology, UMBAL „Aleksandrovska“-Sofia, Medical university-Sofia

²Clinic of Diagnostic Imaging, UMBAL „Aleksandrovska“-Sofia, Medical university-Sofia

Summary:

Perilymph fistula represents a rare etiological cause for vertigo and hearing impairment. The main characteristic of the disorder is vertigo, provoked by the Valsalva maneuver. The pathoanatomical substrate consists of abnormal communication between perilymph space of the internal ear and the middle ear. Throughout this communication certain quantities of lymph pass from the inner ear to the middle ear, causing changes in the hydrodynamics and the labyrinth pressure, and leading to the typical clinical manifestation. Some authors declare that pathological communication between perilymph space and the cranial cavity throughout semicircular canals dehiscence leads to the same outcome, causing identical symptoms in the respective patients. The following case report represents a young male with semicircular canals dehiscence in the left labyrinth, whose symptoms, neurophysiological and otoneurological tests initially pointed towards a left-sided perilymph fistula. Differentiation between the two disorders requires precise clinical, neurophysiological and imaging correlation and is of great importance for the effective treatment, especially in therapeutically-resistant patients.

Key words:

perilymph fistula, vertigo, semicircular canals dehiscence

Перилимфна фистула (ПЛФ) представлява изтичане на перилимфа от вътрешното ухо в кухината на следното ухо. (17) Victor Goodhill първи разграничава „имплозивни“ и „експлозивни“ хидродинамични сили, потенциално предизвикващи руптура на мембраната на кръглия или овалния отвор, и водещи до ПЛФ. (13) „Експлозивните“ хидродинамични сили предизвикват повишаване на налягането на цереброспиналната течност (ЦСТ). Ежедневни дейности като вдигане на товари, напъване, кашляне, кихане са асоциирани с повишаване на налягането на ЦСТ. Теорията предполага, че хидродинамичните сили се предават по хода на абнормално развит кохлеарен акведукт и водят до руптура на базалната мембрана на мембраната на Райснер, разположени в *scala vestibuli*, и впоследствие увреда на утрикулуса, сакулуса и полуокръжните канали, мембраната на кръглия отвор и ануларния лигамент на стремето. Обратно на експлозивните сили, „имплозивните“ хидродинамични сили, предизвикани от маневрите на Валсалва, водят до покачване на налягането в евстасиевата тръба, рязко покачване на интратимпаничното налягане и руптура на мембраната на кръглия отвор и ануларния лигамент на стременната кост. Такава увреда може да бъде в резултат на черепно-мозъчна травма, баротравма от гмуркане или летене, акустична травма, повръщане, ерозия на костта от тумори, постоперативна (стапедектомия) или конгенитално състояние. (10, 11, 12, 13, 14, 17, 19) Все още е предмет на дебати дали съществува „идиопатична“ или „спонтанна“ ПЛФ. (20, 25) При повечето пациенти ПЛФ се проявява клинично предимно с вестибуларни симптоми, като ротаторно вертиго, замайване, нарушение в равновесието, кинетози или комбинация от изброените. (11, 27) Най-често клиничната картина се състои от комбинация от намаляване на слуха, тинитус и вестибуларна симптоматика, която включва предимно нарушение в равновесието и кинетоза. (17) Някои от случаите руптурата на мембраната е съпътствана или последвана от внезапно тежко намаляване на слуха до пълна глухота, силен „бучащ“ тинитус и бурно ротаторно вертиго. Световъртежът често приковава пациента към леглото и се придружава от тежка автономна симптоматика (изпотяване, преbledняване, гадене, повръщане). Въпреки това, рядко ПЛФ не се манифести-

рат непосредствено след увредата. В тези случаи пациентът има нарушения на слуха и леко замайване, които флукутират във времето и често са толкова неуловими, че самият той не може да ги обясни. (24) Едно от най-утежняващите обстоятелства за клинициста е, че няма патогномоничен белег или златно правило за категорично диагностициране на ПЛФ още при прегледа. Няма и клинични тестове, които да поставят категорична диагноза. (22, 25) Няколко методики за диагностика на ПЛФ могат да се посочат като полезни за насочване към правилната диагноза. Крайъгълен камък в диагностицирането на ПЛФ е позитивния „фистулен тест“ (признак на Hennebert). (25). Фистулния тест се позитивира 29% до 71% от случаите и се проявява с нистагъм по посока към засегнатата страна или нарушение в равновесието, провокирани от прилагане на маневри на Валсалва през външния слухов проход. При негативен фистулен тест, все пак не може да се изключи наличие на ПЛФ (3, 18). За най-точен метод за диагностика на ПЛФ се приема експлоративната тимпанотомия (19). Интратекалното приложение на флуоресцин може да помогне за откриването на ПЛФ, ако тя не се визуализира директно, като резултатът не е толкова добър при интравенозното въвеждане на веществото. (23, 30) Изследването за наличие на beta2-transferrin в течността може да докаже, че секретът е от ПЛФ. (5, 33) Двудименсионен полиакриламиден гел-електрофореза също може да верифицира дали течността е от ПЛФ. (31) На този етап точността на тези методи остава предмет на проучвания. (25) Вестибуларните евокирани миогенни потенциали представляват друг диагностичен метод за доказване на ПЛФ. При изследването се установява понижен праг на стимулация от страната с налична ПЛФ. (7) Установява се невросензорно намаляване на слуха от засегнатата страна при съхранена костна звукова проводимост. (15, 32) С подобряване на разрешителната възможност на компютърната томография (КТ) и магнитно-резонансната томография (МРТ), се подобриха и възможностите за образна диагностика. При контраст-усилената МРТ, при T2-секвенциите може да се визуализира изтичането на перилимфа през фистулата с точността на хирургична намеса. При КТ може да се установи наличие на въздух в лабиринта при руптура на мембраната на кръглия отвор. (17)

Лечението на ПЛФ включва амбулаторно и стационарно наблюдение, консервативно лечение с кортикостероиди, почивка, лечение на вертигото и прилагане на вазодилататори или хирургично лечение. (26) Съществуват различни хирургични методики за затваряне на ПЛФ: апозиция на перихондриум от трагус или носна конха, хомоложен имплант от темпоралната фасция или фрагменти от мастната тъкан, а също и използване на биологично лепило. (2)

Дехисценция на костта на горния полуокръжен канал (ДГПОК) или т. нар. Синдром на Минор е наскоро описано заболяване, което се проявява в липса на достатъчно костно вещество, формиращо горния полуокръжен канал, в резултат на което възниква патологична комуникация между перилимфното пространство на канала и интракраниалното пространство. (21) Най-често синдромът се манифестира с т. нар. феномен на Tulio – световъртеж и нистагъм, провокиран от силен звук и/или признака на Hennebert световъртеж и нистагъм, провокиран от повишаване на налягането в слуховия канал чрез притискане на трагуса. Равнината на нистагмените движения е успоредна на разположението на горния полуокръжен канал и може да се провокира и от манюври на Валсалва. Въпреки, че етиологията на ДГПОК е все още неизвестна, повечето автори подкрепят конгениталната хипотеза, според която е налице нарушено постнатално костнообразуване. Пациенти с това заболяване обикновено с намалена костна дебелина на темпоралната кост. Дехисценцията обикновено е билатерална или едностранна с намалена костна дебелина на темпоралната кост контралатерално. (8) Появата на ДГПОК може да представлява вариант в развитието на органа или да е вродена, дори се предполага значението на някои гени. Впоследствие ДГПОК може да се развие в резултат на прогресивно изтъняване на инсуфициентно формираната кост, поради ерозията, причинена от налягането на ЦСТ или на мозъчното вещество. Тази фаза на формиране на дехисценцията се осъществява по време на детството, но се проявява клинично по-късно в зряла възраст. (1) ДГПОК се изяснява със слухови и/или вестибуларни симптоми като усещане за пълнота в ухото, тинитус „синхронизиран с пулса“, хиперакузис, аутофония, вертиго, провокирано от промяна в налягането на външния слухов проход или от силен шум. (4) Загубата на слуха може да е един-

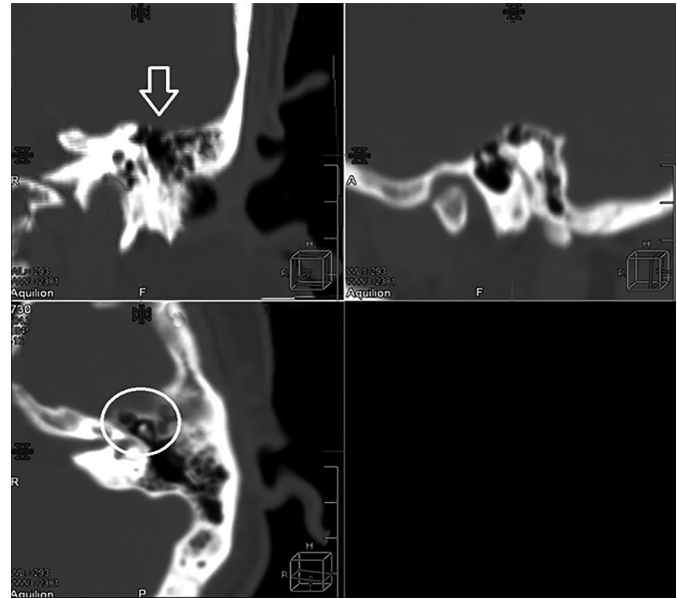
ствен симптом на ДГПОК. (1) Когато има налице проводно нарушение на слуха, то е предимно за ниските честоти. (16) Поради създамата се разлика в костната и въздушната проводимост (air-bone gap), невросензорния кондукционен праг е в нормални граници (по-малко от 20 dB), но костния кондукционен праг на звука е по-нисък (например 0 dB). Наличието на акустичен рефлекс при ухо с невросензорно намаление на слуха при аудиометрия е удобен скринингов метод за идентифициране, по-често на пациенти с ДГПОК, отколкото на такива с патология на средното ухо. При процеси в средното ухо, в повечето случаи има загуба на акустичния рефлекс. (21) Характерна находка при изследването на вестибуларни евокирани миогенни потенциали – oVEMP и sVEMP е понижения праг на поява на потенциала и патологично увеличената амплитуда. (1) Само при наличие на опитен специалист по образна диагностика използването на КТ за поставянето на диагноза има специфичност до 99% и позитивна предиктивна стойност до 93% при клинично изяснена ДГПОК. (6) Честотата на диагностициране на ДГПОК при стандартна КТ е около 10%. Този процент може да удвои при добавяне на реконструкция на образите на полуокръжния канал. (9) Hillman et al. създават протокол за КТ, който осигурява много детайлно изобразяване на костта – на коронарни срезове с дебелина 1 мм на нативно изследване с ширина на прозореца 4000/450. (16) Въпреки, че Минор предлага като алтернатива протокол с ултратънки срезове за по-висока резолюция (0.5 мм), това може да доведе до по-висока специфичност на метода. (21) Виртуалната ендоскопия (КТ с 3-D реконструкция на костта) е по-нова методика за поставяне на диагноза. МРТ също е отличен метод за диагностика на ДГПОК като T2-секвенциите и fast spin echo могат да представят добър контраст между образите на вътрешното ухо и ЦСТ. (8)

В множеството от случаите с ДГПОК, заболяването е с леко изразена клинична картина и не се стига до хирургично лечение. Няма консенсус по отношение на оптималната хирургична методика за лечение на това състояние. Оперативният достъп може да бъде през средната черепна ямка или през мастоидния израстък. Разработен е и иновативен подход, който се състои в „укрепване“ на овалния или кръглия отвор, като в някои случаи процедурата води до клинично подобрение или пълно излекуване. (28, 29)

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Касае се за 43-годишен мъж, който е многократно хоспитализиран в клиниката по повод на пристъпи на силен световъртеж, провокирани от маньоврите на Валсалва (кихане, кашляне и т.н.), придружаван от нестабилна походка, гадене, повръщане и пристъпи на паника, тревожност и парене по гърдите и гърба. Давността на оплакванията е от около 10 години и се характеризират с пристъпно-ремитиращ ход на манифестацията на оплакванията. От 1996 г. е с намален слух в лявото ухо. През 1996 г., по повод на нарушение в зрението (битемпорална хемиянопия), е диагностициран с краниофарингеом, впоследствие опериран (фронтотемпорална краниотомия), а 6 месеца по-късно е опериран отново по повод на рецидив. След втората операция е подложен на телегаматерия и до сега рецидиви не са регистрирани. Впоследствие пациентът развива панхипопитуитаризъм и приема субституираща терапия с кортикостероиди, еутирокс и тестостерон. Пациентът е с метаболитен синдром, инсулинова резистентност и артериална хипертония и приема „Глюкофаж“, „Липантил“ и „Нолипрел“. Подлага се на редовен контрол на хормоналния и метаболитен статус и за момента терапията, която приема е оптимална. По време на хоспитализациите в клиниката се установиха леки нарушения в координацията, под формата на лека нестабилност при пробата на Ромберг и псевдобулбарни белези. Провежда се отоневрологични изследвания с данни за Комбиниран вестибуларен синдром – наличие на периферен вестибуларен дефицит вдясно + централна вестибуларна и очедвигателна дисфункция. Заподозря се перилимфна фистула, установи се двустранно невросензорно намаление на слуха. При провеждане на вестибуларни евокирани потенциали, двустранно се регистрираха вестибуларно проявени потенциали с подчертано изразена амплитудна асиметрия, както и около праговите стойности. При стимулация вляво – подчертано снижение на прага на поява на потенциала – около 65 dB, в сравнение с дясна стимулация. Проведе се КТ на глава с визуализиране в детайли на двете пирамиди, като вляво се установи дехисценция и на трите полуокръжни канала вляво – костните ламели тук на места се губят или дебелината им е 3-4-кратно по-малка в сравнение с тези вдясно. Пациентът проведе консервативно лечение с бе-

тахистин хидрохлорид, ноотропни медикаменти и седация, вследствие на което навлезе в пълна ремисия. На този етап не може да обсъжда хирургично лечение.



Фиг. 1. КТ–реконструкция на левия костен лабиринт на 43-годишен пациент (доц. М. Крупев, Клиника по образна диагностика, УМБАЛ „Александровска“)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящият клиничен случай за първи път в България описва рядко състояние на дехисценция, не само на горния, но и на трите полуокръжни канала на левия лабиринт и представлява много рядко срещано състояние. На този етап се предполага, че състоянието е конгинетално, но рядко се проявява клинично по време на детството и юношеството. От съществено значение е това състояние да бъде отдиференцирано от други периферни световъртежи като бенигненото позиционно вертиго, хидропс на полуокръжните канали, лабиринтит, отосклероза, Мениерова болест и т.н. Интересен факт е, че по отношение на клиничната картина, отоневрологичните и неврофизиологичните методи на изследване дехисценцията на полуокръжните канали и перилимфната фистула са на практика неразличими и това представлява проблем при терапевтично резистентни случаи, подлежащи на хирургична намеса. Основно значение има образната диагностика, чиято диагностична стойност може да се прояви единствено при клиничната корелация на физикални и неврофизиологични методи на диагностика.

Библиография:

1. Abdulrahman A. Hagr. Superior Canal Dehiscence Syndrome. JKAU: Med. Sci. 2010; 17(2): 57-72
2. Achache M, Sanjuan Puchol M, Santini L et al. Late pneumolabyrinth after undiagnosed post-traumatic perilymphatic fistula. Case report illustrating the importance of systematic emergency management. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2013;130(5):283-247
3. Al Felasi M, Pierre G, Mondain M et al. Perilymphatic fistula of the round window. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2011;128(3):139-141
4. Barber SR, Cheng YS, Owoc M et al. Benign paroxysmal positional vertigo commonly occurs following repair of superior canal dehiscence. Laryngoscope. 2015; doi: 10.1002/lary.25797
5. Bassiouny M, Hirsch BE, Kelly RH et al. Beta2 transferrin application in otology. Am J Otol. 1992;13(6):552-555
6. Belden CJ, Weg N, Minor LB, Zinreich SJ. CT evaluation of bone dehiscence of the superior semicircular canal as a cause of sound- and/or pressure-induced vertigo. Radiology. 2003; 226(2):337-343
7. Brantberg K, Bergenius J, Tribukait A. Vestibular-evoked myogenic potentials in patients with dehiscence of the superior semicircular canal. Acta Otolaryngol. 1999;119(6):633-640
8. Carey JP, Minor LB, Nager GT. Dehiscence or thinning of bone overlying the superior semicircular canal in a temporal bone survey. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2000; 126(2):137-147
9. Cloutier JF, Belair M, Saliba I. Superior semicircular canal dehiscence: positive predictive value of high-resolution CT scanning. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2008; 265(12):1455-1460
10. Glasscock III ME, Hart MJ, Rosdeutscher BA, Bhansali SA. Traumatic perilymphatic fistula: how long can symptoms persist? A follow-up report. Am J Otol. 1993;14(1):51-55
11. Glasscock ME 3rd, Hart MJ, Rosdeutscher JD, et al. Traumatic perilymphatic fistula: how long can symptoms persist? A follow-up report. Am J Otol. 1992;13(4):333-348
12. Goodhill V, Brockman J, Harris I et al. Sudden deafness and labyrinthine window ruptures. Audio-vestibular observations. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1973;82(1):2-12
13. Goodhill V, Ben H. Senturia lecture. Leaking labyrinth lesions, deafness, tinnitus and dizziness. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1981;90(2 Pt 1):99-106
14. Goodhill V. Sudden sensorineural deafness. Proc Royal Soc Med. 1976;69(8):565-572
15. Haubner F, Rohrmeier C, Koch C et al. Occurrence of a round window membrane rupture in patients with sudden sensorineural hearing loss. BMC Ear Nose Throat Disord. 2012;12:14
16. Hillman TA, Kertesz TR, Hadley K et al. Reversible peripheral vestibulopathy: the treatment of superior canal dehiscence. Otolaryngol Head Neck Surg. 2006; 134(3): 431- 436
17. Hornibrook J. Perilymph fistula: fifty years of controversy. ISRN Otolaryngol. 2012;2012:281248
18. Kim SH, Kazahaya K, Handler SD. Traumatic perilymphatic fistulas in children: etiology, diagnosis and management. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2001;60(2):147-153
19. Markou K, Rachovitsas D, Veros K et al. Perilymphatic fistula of the round window after whiplash injury: another cause of inner ear conductive hearing loss. Am J Otolaryngol. 2014;35(6):822-825
20. Meyerhoff WL. Spontaneous perilymphatic fistula: myth or fact. Am J Otol. 1993;14(5):478-481
21. Minor LB. Superior canal dehiscence syndrome. Am J Otol. 2000;21(1): 9-19
22. Podoshin L, Fradis M, Ben-David J et al. Perilymphatic fistula—the value of diagnostic tests. J Laryngol Otol. 1994;108(7):560-563
23. Poe DS, Gadre AK, Rebeiz EE et al. Intravenous fluorescein for detection of perilymphatic fistulas. American Journal of Otology, 1993;14(1):51-55
24. Pullen FW 2nd. Perilymphatic fistula induced by barotrauma. Am J Otol. 1992;13(3):270-2
25. Pyykkö I, Selmani Z, Zou J. Low-frequency sound pressure and transtympanic endoscopy of the middle ear in assessment of „spontaneous“ perilymphatic fistula. ISRN Otolaryngol. 2012;7:2012:137623
26. Scheid SC, Feehery JM, Willcox TO et al. Pneumolabyrinth: a late complication of stapes surgery. Ear Nose Throat J 2001;80:750—753
27. Seltzer S, McCabe BF. Perilymph fistula: the Iowa experience. Laryngoscope. 1986;96(1):37-49
28. Silverstein et al. Round Window Reinforcement for Superior Canal Dehiscence. Oto-HNS.2012;147:93
29. Silverstein H, Kartush JM, Parnes LS et al. Round window reinforcement for superior semicircular canal dehiscence: A retrospective multi-center case series. Am J Otolaryngol. 2014;35(3):286-293
30. Syms CA, Atkins JS, Murphy JP. "The use of fluorescein for intraoperative confirmation of perilymphatic fistula: a preliminary report," in Proceedings of the 1st International Perilymphatic Fistula Conference, Portland, Ore, USA, September 1990
31. Thalmann I, Kohut RI, Ryu JH et al. High resolution two-dimensional electrophoresis: technique and potential applicability to the study of inner ear disease. Am J Otol. 1995;16(2):153-157
32. Ul-Mulk J, Friis S, Hahn CH: Tympanotomy and sealing of the round window for treatment of sudden deafness. Dan Med Bull. 2011;58(5):A4276
33. Weber PC, Kelly RH, Bluestone CD et al. β 2-transferrin confirms perilymphatic fistula in children. Otolaryngol Head Neck Surg. 1994;110(4):381-386

Адрес за кореспонденция:

Г. Ангов

Клиника по нервни болести,
УМБАЛ „Александровска“,
МУ-София

Address correspondence:

G. Angov

Clinic of neurology,
UMBAL „Aleksandrovska“-Sofia,
Medical university-Sofia

ОСТРО БЪБРЕЧНО УВРЕЖДАНЕ ПРИ КОНТРАСТ-ИНДУЦИРАНА НЕФРОПАТИЯ И НЕОБХОДИМОСТТА ОТ ЗАМЕСТИТЕЛНА ТЕРАПИЯ

В. Миленова, Р. Кръстева, Б. Богов

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

Резюме

Контраст-индуцираната нефропатия (КИН) е увреждане на бъбречната функция в резултат на вътресъдово приложение на контрастна материя (КМ) до три дни от тяхната употреба, при липса на други етиологични фактори. Дефинира се като повишаване на серумния креатинин (Scr) с повече от 25% или 44 $\mu\text{mol/l}$ над изходното ниво (ESUR). Протича остро, обикновено в рамките на 2-3 дни, въпреки че влошаване на бъбречната функция (БФ) може да се наблюдава до 7 дни след прилагането на контраста.

Представеният клиничен случай касае 43-годишна жена, хоспитализирана в Клиника по нефрология във връзка с влошаване на бъбречната функция (Scr до 300 $\mu\text{mol/l}$, урея 17 mmol/l). Жената е с дългогодишна артериална хипертония, с добър контрол на фона на антихипертензивна терапия. Един месец преди хоспитализацията е с трайно повишени стойности на артериално налягане около 170/90 mmHg . От 2 месеца се появили и периферни отоци. От ултразвуковото изследване са налице ехографски данни за силно намалени размери и кръвоснабдяване на десния бъбрек. В абдоминалната аорта се изобразява супраренално разположена аневризма с размери 28 mm и пристенен тромб. От цветния и пулсов Доплер са налице данни за значима стеноза на лява бъбречна артерия и афункция на десен бъбрек.

Ключови думи: контраст-индуцирана нефропатия, остра бъбречна увреда, acute kidney injury network, modification of diet of renal disease, образна диагностика, превенция

ACUTE KIDNEY INJURY – CONTRAST INDUCED NEPHROPATHY – THE NEED OF RENAL REPLACEMENT THERAPY

V. Milenova, R. Krasteva, B. Bogov

Clinic of nephrology, Chair of internal medicine, Medical University-Sofia

Summary

Contrast -induced nephropathy is a damage of renal function due to intravascular administration of iodinated contrast media within three days of their use in the absence of other etiologic factors. Defined as an increase in serum creatinine (Scr) by more than 25% or 44 $\mu\text{mol/l}$ above baseline (ESUR). It occurs sharply/acutely, typically within 2-3 days although the deterioration of renal function can be observed up to 7 days after the administration of contrast.

The submitted clinical case concerns 43 years old caucasian woman hospitalized in the Clinic of nephrology with deterioration of renal function (Scr up to 300 $\mu\text{mol/l}$, urea 17 mmol/l). With long-standing hypertension, with good control with antihypertensive therapy. One month before hospitalization is persistently elevated blood pressure around 170/90 mmHg . With peripheral edema about 2 months. From abdominal ultrasonography with ultrasound data for greatly reduced size and vascularity of the right kidney. In the abdominal aorta is displayed suprarenal located aneurysm measuring 28 mm and mural thrombus. The data from color and pulsed Doppler are for significant stenosis of the left renal artery and afunction of the right kidney.

Key words: contrast-induced nephropathy, acute kidney injury, acute kidney injury network, modification of diet of renal disease, imaging, prevention

Контраст-индуцираната нефропатия (КИН) е честа причина за развитие на остра бъбречна дисфункция. Честотата варира от <2% в общата популация до 25-40% при пациентите в риск, подложени на коронарна интервенция (2,17). В САЩ КИН е третата водеща причина за развитие на остро бъбречно увреждане (ОБУ). Пациенти с висок риск за развитие на КИН са тези с хронична бъбречна увреда, захарен диабет (ЗД), застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН), възраст над 75 години, хипотония със систолно артериално налягане <80 mm Hg, миокарден инфаркт със ST-елевация, дехидратирани болни, анемични пациенти. (6-8,15,18).

През 2004 г. Acute Dialysis Quality Initiative въвежда консенсусно определение за остро бъбречно увреждане (ОБУ). През 2007 г. Acute Kidney Injury Network (AKIN) заменя термина остра бъбречна недостатъчност с остро бъбречно увреждане, с идеята да се обхванат и по-ранни прояви на бъбречна дисфункция.

Стадий	Серумен креатинин	Диуреза
1.	Нарастване на серумния креатинин с ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.4 μ mol/l) или с ≥ 150 -200% (≥ 1.5 -2 x) спрямо изходния	< 0.5 ml/kg/h за > 6 h
2.	Нарастване на серумния креатинин с ≥ 200 -300% (≥ 2 -3 x) спрямо изходния	< 0.5 ml/kg/h за > 12 h
3.	Нарастване на серумния креатинин с >300% (> 3 x) спрямо изходния, или серумен креатинин ≥ 4.0 mg/dl (≥ 354 μ mol/l) с остро покачване с ≥ 0.5 mg/dl (44 μ mol/l)	<0.3 ml/kg/h за 24 h или анурия за 12 h

Таблица 1. AKIN критерии за диагноза на ОБУ

Тази стадираща система има висока чувствителност по отношение на лекостепенните увреждания на бъбречната функция. За класифициране на пациента в един от трите стадия е необходимо да бъде изпълнен само един критерий (серумен креатинин или диуреза). Пациентите на бъбречно-заместващо лечение се класифицират в 3-ти стадий (16).

Възникването на контраст-индуцирана ОБУ се асоциира с по-лоша прогноза, както и с на-

стъпване на летален изход от сърдечно-съдово събитие (1).

Някои проучвания свързват по-високата смъртност с повишения хеморагичен риск след коронарография, независимо от коморбидността (5, 19). Клиничното протичане може да бъде асимптомно до тежко органно увреждане. Изявата е в рамките на 2-3 до 7 дни след прилагането на контраста. Основни патогенетични механизми за развитие на КИН са намалената бъбречна перфузия и токсичната увреда на тубулните клетки от контрастната материя (КМ). Най-честата форма на КИН е неолигуричната с асимптомно преходно влошаване на бъбречната функция. Възможна е и проява на олигурична ОБУ, изискваща провеждането на хемодиализа. Нивата на Scr са най-високи между втори и пети ден (9). Обичайно се нормализират до 14-ия ден. В клиничната практика е уместно нивото на Scr да се проследи на 24-ия час след инвазивното изследване (4). При установяване на влошаване на бъбречната функция, следващото изследване трябва да бъде на 72-ия час след процедурата (23). Изчисляването на гломерулната филтрация е по формулата на Modification of Diet in Renal Disease (MDRD).

Усилията за превенция са насочени към изготвяне на стратегии за понижаване на риска от контраст-индуцирана ОБУ. Съображенията са да се идентифицират високорисковите групи болни, както и натрупаният клиничен опит за възможността контраст-индуцирана ОБУ да повиши риска от сърдечно-съдови събития.

Представяме клиничен случай, касаещ 43-годишна жена, постъпваща в Клиника по нефрология през септември 2013 г., във връзка с влошена бъбречна функция, с повишаване стойностите на Scr до 300 μ mol/l. Болната е била със стабилна бъбречна функция година преди хоспитализацията. Анамнеза за артериална хипертония с голяма давност и добър контрол на фона на поддържащо лечение. През последните 5 години с оплаквания от студени долни крайници с посиняване на дисталните фаланги и нарушена сетивност. Изказано е предположение за болест на Бюргер. През 2012 г. е осъществена ампутация на 1-ви и 4-ти пръст на долен ляв крайник. Месец преди хоспитализацията е с трайно високи стойности на артериалното налягане до 170/90 mmHg. С периферни отоци от 2 месеца. В продължение на 20 години е пушила по 20 цигари дневно.

От физикалния статус се установи изразена перiorбитална оточност. При аускултация - сухи хрипове двустранно. CCC - ритмична сърдечна дейност, АН - 170/95 mmHg, сърдечна честота - 78 уд./минута, систоличен шум - по целия прекордиум. При палпация коремът е неболезнен, черен дроб - на 2 см под ребрена дъга. Бъбречното сукуσιο е отрицателно двустранно. Налице са набелязани отоци по двете подбедрици и цианоза на пръстите на долни крайници.

От лабораторните изследвания: азотна задръжка - урея 17 mmol/l, Scr 311 μ mol/l, пикочна киселина 443 μ mol/l. Изчислена гломерулна филтрация по MDRD е 15 мл/мин. Кръвната картина, СУЕ, кръвната захар, общият белтък, албуминът, елетролитите, трансаминазите, имунологичните параметри (ANA, ANCA, anti-dsDNA, C3, C4, Ig) и урината (химични изследвания и седимент) са без отклонения от референтните стойности.

Абдоминалната и Доплер-сонография показват повишена ехогенност на черния дроб и увеличени размери на слезката - 137/78 мм. Десният бъбрек е със силно намалени размери - 77 мм, хиперехогенен паренхим - 11 мм и със силно редуцирано кръвоснабдяване - доплерови белези за афункция. Левият бъбрек е със запазени размери (106 мм) и паренхим (18 мм).

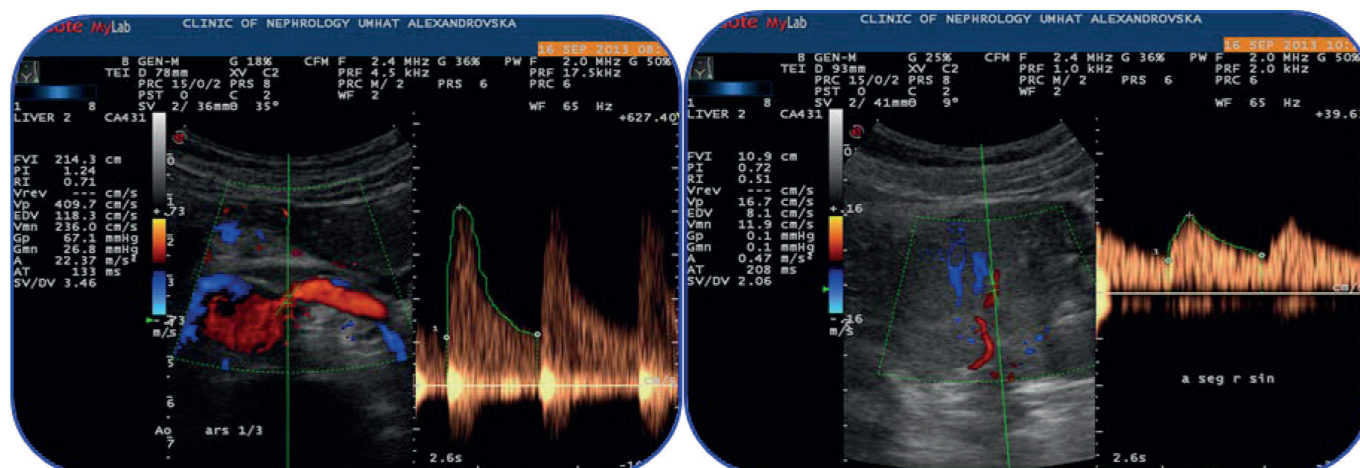
В абдоминалната аорта се визуализира разположена супраренално аневризма с размери 28 мм и пристенен тромб. От цветния и пулсов Доплер са налице данни за значима стеноза на лява бъбречна артерия - в първата 1/3 на съда и максимална скорост 410 cm/s; регистрира се турбулентен поток на интравеналните артерии - крива „parvus et tardus“. (Фиг. 1).

След консултация с ревматолог е поставена работна диагноза „вакулит на малки и големи съдове“. Препоръчана е хоспитализация след осъществяване на ангиографско изследване. На фона на лечение с Physiotens 2x0.4 mg, Norvasc 2x5 mg, Milurit 100 mg, Pletal 100 mg, Agarurin 2x400 mg, пациентката е насочена към кардиологична клиника за ангиография и евентуално ангиопластика на лява бъбречна артерия с готовност за бъбречно-заместителна терапия. Един месец по-късно (октомври 2013 г.) е проведено ангиографското изследване. Регистрина е оклузия на дясна бъбречна артерия и 90% стеноза на лява бъбречна артерия. В последната е имплантиран стент. След процедурата се отчита сигнификантно понижаване на Scr до 141 μ mol/l.

През ноември 2013 г. пациентката е хоспитализирана в ревматологична клиника за лечение на съпътстващия васкулит. Проведеното лечение включва кортикостероиди, „Ендоксан“ и „Имуновенин“, Agarurin 2x600 mg, Pletal 100 mg, Clopidogrel 75 mg.

При контролно доплерово изследване през 2015 г. са налице данни за рестеноза, което наложи извършването на втора ангиография и рестентирание през месец май 2015 г.

Една седмица по-късно пациентката се оплаква от гадене, повръщане и изразена отпадналост. Серумният креатинин се повишава до 900 μ mol/l. Болната е диализирана еднократно, като се отчита маркантно редуциране на Scr-300 μ mol/l (CrCl 15 ml/min mdrd), след диализата. На следващия ден контролната стойност на креатинина е 223 μ mol/l (CrCl 22 ml/min mdrd).



Фиг. 1. Доплерово изследване на лява бъбречна артерия и на интравенални артерии - директни и индиректни белези за високостепенна стеноза.

Пациентката е дехоспитализирана в подобро общо състояние, на поддържаща терапия с Medrol 24 mg, Imuran 2x50 mg, Norvasc x10 mg, Concor 5 mg, Trombex 75 mg, Pletal 100 mg, Agapurin 2x600 mg.

В научната литература има описани мерки, касаещи превенция на ОБУ при КИН. Те са твърде общи за всички пациенти с остра или обострена бъбречна недостатъчност, поради което на този етап не могат да се дефинират конкретни мероприятия, които да ограничават или намаляват тежестта и развитието на КИН. Единственото възможно средство за редуциране на честотата е прилагането на профилактични действия за ограничаване на случаите, в които може тя да се появи като усложнение след приложение на контрастно вещество. Стратегията за превенция възникването на контраст-индуцирана ОБУ препоръчва:

- Идентифициране на високорисковите групи болни; (21,24)
- Отстраняване на факторите, увеличаващи риска за ОБУ; (12)
- Избор на интервенция, при която риска от контраст-индуцирана ОБУ е сведен до минимум, както и подход за ранно диагностициране на възникнала контраст-индуцирана ОБУ;
- Прекратяване на приема на нефротоксичните медикаменти поне 24 часа преди интервенцията; (24)
- Намаляване на концентрацията на контрастна материя; (14,21,22)
- Стратегии за увеличаване на уринния обем преди, по време и след приложение на КМ при пациенти с по-висок риск от КИН; (10,11)
- Назначаване на антиоксиданти, като N-acetylcystein (ACC) и аскорбинова киселина, които оказват защитно действие върху тубулните клетки по отношение на апоптозата, предизвикана от свободни кислородни радикали. (3,13)

Няма доказано ефективно медикаментозно или механично лечение, което да намали риска от КИН-ОБУ. Прилагането на профилактична хемодиализа и хемофилтрация не са доказали своите ползи. (20)

Библиография:

1. Brown JR, Malenka DJ, DeVries JT, Robb JF, Jayne JE, Friedman BJ, Hettleman BD, Niles NW, Kaplan AV, Schoolwerth AC, Thompson CA. Transient and persistent renal dysfunction are predictors of survival after percutaneous coronary intervention: insights from the Dartmouth Dynamic Registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008; 72:347–354
2. Brown JR, Robb JF, Block CA, Schoolwerth AC, Kaplan AV, O'Connor GT, Solomon RJ, Malenka DJ. Does safe dosing of iodinated contrast prevent contrast-induced acute kidney injury? *Circ Cardiovasc Interv.* 2010; 3:346–350.
3. Briguori C, Columbo A, Violante A, Balestrieri P, Golia B, Scarpato P, Elia P, Lepore S, Ricciardelli B. Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *Eur Heart J.* 2004;25:206–211
4. Chertow GM, Soroko SH, Paganini EP, Cho KC, Himmelfarb J, Ikizler TA, Mehta RL. Mortality after acute renal failure: models for prognostic stratification and risk adjustment. *Kidney Int.* 2006;70:1120–1126
5. Dauerman HL. Percutaneous coronary intervention pharmacology: from a triangle to a square. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51: 698–700.
6. Fishbane S, Durham JH, Marzo K, Rudnick M. N-Acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:251–260.
7. Gleeson TG, Bulughapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183:1673–1689.
8. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ.* 2005;172: 1461–1471
9. Guiterrez N, Diaz A, Timmis GC, Oneill WW, Stevens MA, Sandberg KR, McCullough, PA. Determinants of serum creatinine trajectory in acute contrast nephropathy. *J Interv Cardiol.* 2002;15: 349–354
10. Halliwell B, Gutteridge JMC. Role of free radicals and catalytic metal ions in human diseases: an overview. *Methods Enzymol.* 1990;186:1–85.
11. Joannidis M, Schmid M, Wiedermann CJ. Prevention of contrast media-induced nephropathy by isotonic sodium bicarbonate: a meta-analysis. *Wien Klin Wochenschr.* 2008; 120:742–748.
12. Kelly A, Dwamena B, Cronin P, Bernstein SJ, Carlos RC. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med.* 2008;148: 284–294
13. Kshirsagar AV, Poole C, Mottl A, Shoham D, Franceschini N, Tudor G, Agrawal M, Denu-Ciocca C, Magnus-Homan E, Finn WF. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a metaanalysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:761–769
14. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, King SP III, Anderson JL, Antman EM, Bailey SR, Bates ER, Blankenship JC, Casey DE Jr, Green LA, Hochman JS, Jacobs AK, Krumholz HM, Morrison DA, Ornato JP, Pearle DL, Peterson ED, Sloan MA, Whitlow PL. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:2205–2241
15. Maeder M, Klein M, Fehr T, Rickli H. Contrast nephropathy: review focusing on prevention. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1763–1771.
16. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med.* 1997;103:368–375
17. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, Mintz GS, Lansky AJ, Moses JW, Stone GW, Leon MB, Dangas G. A simple risk score for prediction of contrast induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1393–1399.)
18. Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS. Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:177–182.

19. Ndreppa GBP, Mehilli J, Seyfarth M, Neumann FJ, Scho"mig A, Kastrati A. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple endpoint. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:690–697
20. Solomon R, Harold L. Dauerman, Contrast-Induced Acute Kidney Injury
21. Solomon R, Natarajan MK, Doucet S, Sharma SK, Staniloae CS, Katholi RE, Gelormini JL, Labinaz M, Moreyra AE. The CARE (Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients) Study: A randomized, double-blind trial of contrast-induced nephropathy in high risk patients. *Circulation*. 2007;115:3189–3196
22. Stevens MA, McCullough PA, Tobin K, Speck JP, Westveer DC, Guido-Allen DA, Timmis GC, O'Neill WW. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:403–411
23. Waikar SS, Vaidya VS, Sunderland K, Collings FB, Curhan GC, Bonventre JV. Urinary biomarkers following cardiac catheterization (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:796A
24. Weisz G, Filby SJ, Cohen MG. Safety and performance of targeted renal therapy: the Be-RITe Registry. *J Endovasc Ther*. 2009; 16:1–12

Адрес за кореспонденция:

В. Миленова

Клиника по нефрология,

Катедра по вътрешни болести,

МУ-София

Address correspondence:

V. Milenova

Clinic of nephrology,

Chair of internal medicine,

Medical University-Sofia

ПСИХИАТРИЧНИ АСПЕКТИ НА АДИСОНОВАТА БОЛЕСТ

Румяна Трендафилова¹, Здравка Янева¹, Антон Славчев¹, Иван Кръстев²

¹Детски психиатри, Стационарно отделение на Клиника по детско-юношеска психиатрия, УМБАЛ „Александровска“ - София

²Ендокринолог, ДКЦ „Александровска“ - София

Резюме

Представен е случай на 15-годишно момче, постъпващо в стационарното отделение на клиника по детско-юношеска психиатрия с обесивно-компулсивен синдром, понижено настроение, астено-адинамична симптоматика, редуцирано до пълен отказ от хранене, гастроинтестинални оплаквания и загуба на тегло, при което впоследствие се доказва болест на Адисон със синдром на Schmidt. Проследен е диагностичният маршрут при пациента. След въвеждане на субституираща терапия е постигнато бързо клинично подобрене без използване на психофармакологични средства. Включен е кратък литературен обзор върху психопатологичните аспекти на болестта на Адисон, които остават малко познати и недобре проучени.

Ключови думи: болест на Адисон, синдром на Schmidt, диагноза

PSYCHIATRIC ASPECTS OF ADDISON'S DISEASE

R. Trendafilova¹, Zdravka Yaneva¹, Anton Slavchev¹, Ivan Krastev²

¹Steady department of the Clinic of Child and Adolescent Psychiatry – UMBAL „Aleksandrovska“ - Sofia

²DCC „Aleksandrovska“ - Sofia

Summary

Presented a case of 15 years old boy entering the inpatient department of the Clinic of Child and Adolescent Psychiatry with obsessive-compulsive syndrome, depressed mood, symptoms of asthenia, reduced to a total failure of nutrition, gastrointestinal symptoms and weight loss, in which subsequently demonstrated Addison diseases with Schmidt syndrome. After entering the steroid substitutional therapy the patient shows rapid clinical improvement achieved without the use of psychopharmacological agents. In the case report is included a brief literature review on the psychopathological aspects of Addison's disease, which remain little known and poorly studied.

Key words: Addison diseases, Schmidt syndrome, diagnosis

ВЪВЕДЕНИЕ

Адисоновата болест е относително рядко и поради това трудно за разпознаване заболяване както при възрастни, така и особено в детско-юношеската възраст. Пак по тази причина много често диагнозата се поставя късно в развитието на симптомите.

Надбъбречната недостатъчност се изявява с хипотензия, хипогликемия, хипонатриемия, но също така се наблюдават симптоми като: хронична умора, гадене, повръщане, загуба на тегло, повтарящи се абдоминални болки и психични симптоми.

Дискретните промени в настроението, мотивацията и поведението представляват основни клинични характеристики в 64 до 84% от пациентите с Адисонова болест. (7) Въпреки това дори в съвременните публикации психопатологичните феномени, асоциирани с Адисоновата болест, не получават достатъчно внимание. В резултат много лекари, както ендокринолози, така и психиатри, пропускат обсъждането на Адисоновата болест като възможна причина за изявата на психиатрични симптоми. (2)

ОПИСАНИЕ НА СЛУЧАЙ

През юли 2013 г. 15-годишният Х.У. постъпва в Стационарното отделение на Клиниката по детско-юношеска психиатрия на УМБАЛ „Александровска“ по повод повишена раздразнителност, ритуално поведение, социална изолация, нарушено функциониране, лесна уморяемост и безапетитие до отказ от храна.

АНАМНЕЗА

Началото на психичните симптоми (според близките) е от около 2 години - през лятото на 2011 г. се появили егидистонни страхове, че е преследван и наблюдаван. Отказвал да носи и използва телефона си, спрял да се занимава на компютъра си. Смятал, че непознати го следят и искат да го отвлекат. Усилията на близките да бъде успокоен с логични доводи били неуспешни. Започнал да извършва ритуали с цел предпазване от тези мисли, носел талисман. Станал подозрителен към съучениците си - според него самия неоснователно, но смятал че го мразят и отказвал да ходи на училище. През пролетта на 2012 г. бил консултиран с психиатър, назначено било медикаментозно лечение, провеждана психотерапия (автогенен тренинг). През есента на

същата година майката забелязала бърза уморяемост при по-дълго ходене и изкачване на височини. Ограничил количеството на приеманата храна, отслабнал на тегло.

В началото на 2013 г. във връзка с изразена отпадналост (до невъзможност да отиде на училище), съпроводена с треперене и бледост, е консултиран с ендокринолог. Установено повишено ниво на TSH и започната терапия с Levothyroxin до 50 mcg сутрин. Преценено било, че водещи са психиатрични (психологични) проблеми. През пролетта на 2013 г. били подновени срещите с психолог и психиатър. Провеждано е лечение със „Сперидан“ (Рисперидон) и „Есобел“ (Есциталопрам) за период от около 2,5 месеца. Според майката състоянието временно се подобрило. В същото време продължил да се чувства отпаднал, започнало да му прилошава в училище, бил освободен от часовете по физическо възпитание и спорт. Появило се гадене и повръщане, ограничил храненето си до пълен отказ. През април 2013 г. е консултиран амбулаторно от детски психиатър и е диагностициран като „обсесивно-компулсивно разстройство“. През юли (5 до 9 юли 2013 г.) е приет в педиатрично отделение във връзка с оплакванията от болки в епигастриума, гадене, повръщане и отказ от храна. Изписан с диагноза „остър гастрит“.

Към стационарното отделение на Клиниката по детско-юношеска психиатрия на УМБАЛ „Александровска“ е насочен, след консултация, с педиатър-ендокринолог.

АНАМНЕЗА НА РАЗВИТИЕТО

От първа патологична бременност, роден per vias naturales, със „зелени околоплодни води“, с тегло - 3850 г и ръст 52 см. Непосредствено след раждането установена неврологична симптоматика – потрепване на крайниците, примигване с очи, повишена възбудимост. Проследявани от специалист, симптомите отзвучали спонтанно. Без особености в ранното детско развитие, с отличен успех до IV клас. Описван от майката като „по-плахо и свито дете“.

Минали заболявания – други не се съобщават

Фамилна анамнеза за психични заболявания: дядо по бащина линия - реализирал суицид в късна възраст. Баба по майчина линия - лекувана преди години в психиатрично отделение.

Фамилна анамнеза за соматични заболявания: Майка с прекарана туберкулоза на очите преди 7 години.

ПРИ ПОСТЪПВАНЕТО В КЛИНИКАТА:

Соматичен статус

Момче на видима възраст по-ниска от действителната. С редуцирана подкожна мастна тъкан. Суха, с намален тургор и еластичност кожа, суховати лигавици. С увеличена пигментация в областта на коленете, лактите и пръстите на краката. Тегло - 48,500 kg, при ръст 168 cm. BMI-17,18. Хипотоничен – артериално налягане 75/40 mm Hg, пулс – 102/min. Ортостатизъм (RR/легал -75/40 mm Hg; RR/седнал - 56/33 mm Hg). Щитовидна жлеза - не се палпира увеличена. Намалено аксиларно и пубисно окосмяване. Полова зрялост по Tanner – 4. Останали органи и системи – б.о.

Неврологичен статус

В ясно съзнание, без данни за огнищна и общомозъчна неврологична симптоматика. Запазени сухожилно-надкостни и коремни рефлексии. Без патологични рефлексии.

Психичен статус

Апсихотичен. Психомоторно спокоен, емоционално – дистимен, с повишена раздразнителност. Авто- и алопсихично ориентиран. Снизена самооценка. Споделя натрапливи мисли и ритуално поведение, които отнася за минало време. Себеотносни егодистонни идеи за отношение и злонамереност (персекutoryнни обсеии). Отрича халюцинаторни преживявания. Без нарушения в абстрактното мислене. Добро внимание, критичен към състоянието си. Интелект - в норма.

Таблица 1. Лабораторни изследвания

Лабораторен тест	При постъпването	При изписването	Референтни стойности
Натрий	127 mmol/l	138 mmol/l	136 – 151 mmol/l
Калий	6,0 mmol/l	5,2 mmol/l	3,5 – 5,6 mmol/l
Хлориди	101 mmol/l	104 mmol/l	96 – 110 mmol/l
Урея	11,3 mmol/l	-	3,2 – 9,2 mmol/l
Креатинин	85 mkmol/l	60 mkmol/l	74 - 110 mkmol/l

Хематология

Лабораторен тест	Резултати на пациента при постъпването/ при изписването	Референтни стойности
Хемоглобин	113 / 116 g/l	135- 180 g/l
Левкоцити	9,8.109 / 13,75.109 /l	3,5 – 10,5
Еритроцити – бр.	4,07.1012 / 4,41.1012/l	4,4 – 5,9
Хематокрит	0,33 / 0,36	0,40 – 0,53
Тромбоцити	320.109 / 419.109 /l	130 - 360
NE%	31,2% / 60,6 %	40 – 70
MO%	6,7 % / 4,5%	1 - 11
LY%	58,3 % / 31,5%	20 - 48
EO%	3,3% / 0,6%	0 - 6
BA%	0,5%/ 0,7%	0 - 2
MO – бр.	0,7109 / 0,62109 /l	0,07 – 0,8
LY – бр.	5,7.109 / 4,32109 /l	1,0 – 4,8
EO - бр.	0,3.109l / 0,1.109 /l	0 – 0,5
NE - бр.	3,1.109l / 8,3.109 /l	2,1 – 6,4
BA- бр.	0,0.109l / 0,1.109 /l	0 – 0,20

Биохимия

Лабораторен тест	Резултати на пациента	Референтни стойности
Серумна глюкоза на гладно	3,6 mmol/l	2,8 – 6,1 mmol/l
Желязо (Fe) - AAS	30,0 mkmol/l	10,2 – 36,4 mkmol/l
ЖСК	47,0 mkmol/l	44,8 – 71,6 mkmol/l
Магнезий	0.76 mmol/l	0,7 – 1,2 mmol/l
Албумин	35.0 g/l	35-53 g/l
Общ билирубин	8.1mkmol/l	3.4-21 mkmol/l
AST	47 U/l	5-40 U/l
ALT	26 U/l	5-40U/l
CPK - MB	25 U/l	0-25U/l
Урина	В норма	Normal

Хормони

Лабораторен тест	Резултати на пациента	Референтни стойности
Кортизол	8,63 nmol/l	8:00 ч. 171 – 536 nmol/l
TSH	10,820 mU/l	0,270 – 4,2 mU/l
F T 3	4,66 pmol/l	3,54- 6,47 pmol/l
FT 4	16,65 pmol/l	12- 22 pmol/l
Тестостерон	11,41 nmol/l	8,64 – 29 nmol/l

Специфични тестове

Тест	Резултат	Референтна област	Метод
Тест за туберкулоза (Quantiferon)–TBGold	отрицателен	-	-
Autoantibodies (AAB) to Adrenal Cortex S	1: 80	1: < 10	IFT

КТ - абдомен, нативно:

Черният дроб е със запазена плътност на паренхимата, без данни за огнищни промени в условията на нативно изследване. Слезка – запазена форма и размери, без данни за огнищни промени в условията на безконтрастно изследване. Жлъчен мехур – запазена форма и размери, без вътрелуменни дефекти. Панкреас – запазена форма и размери. Бъбреци – запазена форма и размери, без данни за дренажни смущения. В областта на надбъбреците, при редуцираното количество мастна тъкан, не се установяват патологични промени. Не се установява наличието на калцификати.

ЕЕГ при приемането:

Основна активност от алфа-ритъм - 9-10 Hz, по-добре представен в дясна хемисфера. Ре-

активен при отваряне и затваряне на очи. При хипервентилация и фотостимулация - б.о. Без епилептиформни прояви по време на изследването. Заключение – ЕЕГ в границите на нормата за възрастта.

ДИАГНОЗА

Още по време на първичния преглед (при приемането) правеше впечатление неубедителната, разнородна и с известен атипизъм психопатологична симптоматика при добър емоционален контакт. Обективно бяха наблюдавани лесна уморяемост; регистрирани бяха ниски стойности на артериално налягане и ортостатизъм. От лабораторните изследвания се установи хипонатриемия, хипераклиемия и високи стойности на TSH.

Адинамията, гастроинтестиналните оплаквания, редуцията на телло, ниските стойности на артериално налягане, повишената пигментация в областта на коленни, лакътни стави и пръстите на краката, както и лабораторната констелация, насочиха диагностичното мислене към надбъбречна недостатъчност. Консултацията с ендокринолог потвърди диагнозата „Класическа форма на Адисонова болест в съчетание с хипотиреоидизъм (Синдром на Schmidt). Изследване на ниво на АКТХ не бе направено, поради нуждата от субституираща терапия.

ХОД НА ЗАБОЛЯВАНЕТО ПО ВРЕМЕ НА БОЛНИЧНОТО ЛЕЧЕНИЕ

По време на престоя в Клиниката поведението беше съответно на ситуацията; ритуално поведение не бе наблюдавано. Пациентът се хранеше оскъдно, споделяше за липса на апетит и за трудности при гълтане. Но водещи бяха тежките астенни оплаквания, хипотонията, повишената раздразнителност, липсата на настроение.

След потвърждаване на диагнозата Адисонова болест, синдром на Schmidt от ендокринолог, бе започната субституираща терапия с „Дехидрокортизон“ и „Кортинеф“. Продължено бе лечението с Levothyroxine. Психофармакологична терапия не бе провеждана.

В следващите дни състоянието на пациента бързо се подобри – започна да излиза на разходки, търсеше контакт с персонала, в добро настроение и самооценка, грижеше се за хигиената си, изчезнаха гастроинтестиналните оплаквания, храненето се възстанови. Стойностите на кръвното налягане се нормализираха. Нормализираха се и електролитните нарушения.

ОБСЪЖДАНЕ

Болестта на Addison е рядко ендокрино заболяване, с честота в общата популация около 1 на 100 000, което се среща във всички възрастови групи и засяга еднакво и двата пола. (9) Адисоновата болест е животозастрашаващо състояние, дължащо се на деструкция на кората на надбъбречните жлези и като последиствие – намаляване на производството на глюкокортикоиди и минералкортикоиди. Често се демонстрира с уморяемост, слабост, абдоминални болки, гадене, повръщане, загуба на телло и кожна хиперпигментация. (3) Причините за деструкция на надбъбрека могат да

бъдат редица заболявания като туберкулоза, тумори, метастази, сифилис, хистоплазмоза, саркоидоза, HIV, гъбични инфекции и др. В миналото най-честата причина за развитието на болестта е била туберкулозата - в 70–90% от случаите. Понастоящем най-честа причина за надбъбречната недостатъчност е атрофия, дължаща се на автоимунна деструкция на жлезите. (8)

В оригиналното описание на заболяването от Томас Адисон през 1855 г. е отбелязано, че пациентите могат да развият „пристъпи на световъртеж“, „тревожност на лицето“, и „делириум“. (2) Klippel през 1899 г. въвежда понятието „Адисонова енцефалопатия“ споменавайки, че невропсихиатричните симптоми са чест феномен при адренална недостатъчност. (6)

Anglin и сътр. (2006 г.) обобщават четири серии случаи от периода 1942 г. до 1953 г., включващи 129 пациента. Те установяват, че честотата на невропсихиатричните симптоми при пациенти с Адисонова болест е между 64 и 84%. (Таблица 2). (3)

Таблица 2. Обобщение на серия случаи, установяващи връзка между Адисонова болест и невропсихиатрични симптоми

Автор	Брой случаи	Психиатрични симптоми	психози
Engel and Margolin, 1942	25	16 (64%)	2 (8%)
Sorkin, 1949	50	35 (70%)	3 (6%)
Cleghorn, 1951	25	21 (84%)	1 (4%)
Stoll, 1953	29	19 (65%)	?

Според тези описания на случаи леките нарушения в настроението, мотивацията и поведението са ключови клинични характеристики на Адисоновата болест. Психозите и когнитивните промени, включвайки и делириум, възникват по-рядко и се асоциират с по-тежки форми на болестта и може да са белег на Адисонова криза. Iwata и сътр. (2004 г.) съобщават, че в някои случаи невропсихиатричните симптоми могат да бъдат начални и единствени прояви на Адисоновата болест, макар че тези симптоми по-често се извяват в по-късен етап на болестта. (5) Това може да доведе до погрешно диагностициране, неправилно или отложено във времето лечение, както е в нашия случай.

ВРЪЗКА МЕЖДУ АДИСОНОВА БОЛЕСТ И ДРУГИ ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Адисоновата болест най-често се причинява от автоимунна деструкция на адреналния кортекс и може да се съпровожда и от други автоимунни ендокринни заболявания. Автоимунният полиендокринен синдром тип I е автозомно рецесивно състояние, най-често срещащо се при евреи от фински, сардински и ирански произход. Състоянието води до мукокутанна кандидоза, хипопаратиреоидизъм и Адисонова болест. Тези пациенти са с повишен риск от развитие на диабет тип 1, хипотиреоидизъм, пернициозна анемия, алоpecia, хепатит, яйчникова атрофия и кератит.

Автоимунният полиендокринен синдром тип II – известен като синдром на Schmidt-Carpenter включва Адисонова болест като задължителен компонент и автоимунно тиреоидно заболяване и/или захарен диабет тип 1. Честотата на синдрома в пълната му форма е оценена на 15-20 млн., като 50% от случаите със синдром на Schmidt са фамилни.

В представения случай първоначално диагностицирания хипотиреоидизъм се съчетава с класическа форма на Адисонова болест, диагностицирана впоследствие. При постъпването си в психиатрична клиника пациентът вече провежда заместителна терапия с Левотироксин. В литературата се повдига въпроса за вероятността тиреоидната дисрегулация да допринесе за

изявата на психичните симптоми при пациенти с Адисонова болест. Има няколко описани случая на съчетание между тиреоидна дисфункция, Адисонова болест и психични симптоми. (4)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представения случай 15-годишен юноша с тиреоидна хипофункция постъпва на стационарно лечение в детско-юношеска психиатрична клиника по повод обесивно-компулсивен синдром с поне двегодишна давност. Впоследствие се диагностицира и Адисонова болест, синдром на Schmidt. Терапевтични резултати са постигнати не с психофармакологични средства, а чрез заместителна терапия на надбъбречната и тиреоидна хипофункция.

Симптомите при Адисоновата болест могат да бъдат хетерогенни и трудни за разпознаване, особено в детско-юношеска възраст. Психопатологичните симптоми могат да са водещи и доминиращи, а това да доведе до некоректна диагноза и забавяне на правилното лечение. (7)

Прегледът на медицински съобщения за сходни случаи показва, че нарушенията в настроението, мотивацията и поведението са често срещани при Адисоновата болест. Психотичните симптоми са по-редки, но са индикатор за по-тежко състояние и могат да са предвестници за Адисонова криза, което е спешно и животозастрашаващо състояние.

Библиография:

1. Грозева, Г. „Автоимунни полиендокринни синдроми“, Наука Ендокринология 1, 2007, http://publishing.arbilis.com/wp-content/uploads/2013/09/NE_2007_1_9.pdf
2. Addison T: On the Constitutional and Local Effect of Disease of the Suprarenal Capsules. Birmingham, Ala, Classics of Medicine Library, 1980
3. Anglin RE, Rosebush PI, Mazurek MF. The neuropsychiatric profile of Addison's disease: revisiting a forgotten phenomenon. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2006 Fall; 18(4): 450-459
4. Eisenbarth GS, Gottlieb PA: Autoimmune polyendocrine syndromes. N Engl J Med 2004; 350: 2068 – 2079
5. Iwata M., Hazama GI, Shirayama Y. et al. A case of Addison's disease presented with depression as a first symptom. Seishin Shinkeigaku Zasshi. 2004; 106(9): 1110 – 1116.
6. Klippel M: Encephalopathie addisonienne. Rev Neurol 1899; 7: 898 – 899
7. Maggioli C., Maseroli E., Dirindelli P., Stefinini M., Innocenti E., Pupilli C., Petrone L., Forti G., De Feo M.. Psychiatric Symptoms in Addison's crisis in childhood: The complexity of diagnosis, Endocrine abstracts (2012) 29 P 1318, ISSN 1479-6848 (online)
8. Oelkers W: Adrenal insufficiency. N Engl J Med. 1996; 335: 1206 – 1212
9. Sarkar S.B., Sarkar S., Ghosh S., Bandyopadhyay S. Addison's disease. Contemp Clin Dent 2012; 3: 484-486

Адрес за кореспонденция:

Румяна Трендафилова
Стационарно отделение на
Клиника по детско-юношеска
психиатрия,
УМБАЛ „Александровска“-София

Address correspondence:

R. Trendafilova
Steady department
of the Clinic of Child
and Adolescent Psychiatry –
UMBAL „Aleksandrovska“- Sofia

СИНДРОМ НА НЕАДЕКВАТНА СЕКРЕЦИЯ НА АНТИДИУРЕТИЧЕН ХОРМОН – ПРЕДСТАВЯНЕ НА СЛУЧАЙ И ОБЗОР НА ЛИТЕРАТУРАТА

М. Николова, М. Боянов, Т. Цочева, Н. Чернев, М. Крупев, Р. Кръстева, Б. Богов

Медицински университет, УМБАЛ „Александровска” - София

Резюме

Синдромът на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (СНАДХ) е свързан с неадекватна продукция или ефект на АДХ с последващо намаляване на клирънса на свободна вода, водна задръжка и дилуционна хипонатриемия. Причините за развитието на СНАДХ са много на брой, вкл. травми, инфекции, хеморагии и пространство-заемащи процеси в централната нервна система, прием на редица медикаменти, неоплазми и бенигнени процеси в белите дробове, различни солидни тумори, екзогенен прием на АДХ, СПИН, малнутриция, гадене, стрес, обща анестезия и др. Авторите описват 47-годишна жена със СНАДХ при бронхогенен тумор и представят съвременните схващания за етиологията, патогенезата, диагнозата и лечението на СНАДХ.

Ключови думи:

синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон, тумори, диагноза, лечение

SYNDROME OF INAPPROPRIATE ADH SECRETION – REPORT OF A CASE AND REVIEW OF THE LITERATURE

M. Nikolova, M. Boyanov, T. Tsocheva, N. Chernev, M. Kruprev, R. Krasteva, B. Bogov

Medical University, University Hospital Alexandrovska, Sofia, Bulgaria

Abstract

The syndrome of inappropriate ADH secretion (SIADH) is associated with inappropriate secretion or effects of ADH with reduced water clearance, water retention and dilution hyponatremia. Multiple conditions can cause SIADH, including trauma, infection, hemorrhage and tumors of the central nervous system, intake of certain medications, neoplasms and benign lung diseases, solid tumors, exogenous administration of ADH, AIDS, malnutrition, nausea, stress, general anesthesia, etc. The authors describe a 57-years-old female patient with bronchogenic tumor and SIADH and present the recent advances in the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of SIADH.

Key words:

syndrome of inappropriate ADH secretion, tumors, diagnosis, treatment

ВЪВЕДЕНИЕ

Синдромът на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (СНАДХ) е свързан с неадекватна на плазмения осмолалитет, повишена продукция и/или ефект на антидиуретичен хормон (АДХ) вследствие различни болестни процеси и/или прием на медикаменти (1,3,5). Характеризира се с: ниска плазмена концентрация на натрия (хипонатриемия под 130 ммол/л), плазмен хипоосмолалитет (<270 мосм/кг), неадекватно повишен уринен осмолалитет (1,4,5,8,9,10). Налице са, освен това, несъответствие между плазмения осмолалитет, натриурезата (над 20 ммол/л) и намален клирънс на свободната вода, както и понижени плазмени нива на пикочната киселина, креатинина и общия белтък вследствие хемодилуция (3,5,9). СНАДХ е най-честата причина за хипонатриемия при хоспитализирани пациенти (по литературни данни (7), при 2.5% от всички хоспитализирани).

СНАДХ се развива при повишен внос на течности (над 2 л/денонощие), който не може да бъде компенсирал чрез излъчване на свободната вода с кожата, дишането, храносмилателната и отделителната система, тъй като не настъпва потискане на секрецията на АДХ и въпреки спадането на плазмения осмолалитет клирънсът на свободна вода не се повишава. Въпреки изразената водна задръжка и хиперволемията вследствие намалението на клирънса на свободната вода, обикновено липсват отоци поради т.нар. „феномен на изплъзването“ от действието на АДХ, който се обяснява с: пресорна натриуреза, намалена натриева реабсорбция в проксималните бъбречни тубули и потискане на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС) от трайната хиперволемия (1). Индуциран е експериментално при здрави доброволци през 1955 г. (8), след което е описан две години по-късно от Schwartz и сътр. (10) при двама пациенти с карцином на бронха, при които въпреки липсата на физиологичен стимул е била налице повишена секреция на АДХ, наречена от автора „неадекватна секреция“, тъй като е тригерирана от неосмотични стимули и води до водна задръжка с дилуционна хипонатриемия. Известен е още под името синдром на Schwartz – Bartter, синдром на неадекватна диуреза, След първото описание през 1957 г. е доказано, че АДХ е аргинин вазопресин. При СНАДХ в около една трета от случаите в налице дисрегулация на секрецията на аргинин вазопресин с неадекватна на плазмения осмолалитет повишена

продукция, при друга част от болните секрецията е потисната с промяна на праговата стойност на осмолалитетата за освобождаване на хормона (променен set point), а при малък процент от пациентите е налице пълно потискане на АДХ секреция в комбинация с хипонатриемия (3). Описват се и мутации в рецепторите за АДХ в бъбреците с отделяне на концентрирана урина и намален клирънс на свободната вода дори и при ниски плазмени нива на АДХ (3). Така, поради липсата на единен патогенетичен механизъм в развитието на СНАДХ и поради липсата на повишение на нивата на АДХ при всички болни, е предложен терминът „неадекватна антидиуреза“ (СНАД), който по-точно описва неадекватния отговор към и/или неадекватната секреция на АДХ, водещи до намален клирънс на свободната вода и дилуционна хипонатриемия при нарушения в АДХ секция и в отговора към последния (5,6,9).

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

47-годишна жена беше хоспитализирана в клиниката по нефрология на УМБАЛ „Александровска“ в началото на октомври 2012 г. по повод данни за хипонатриемия до 110 ммол/л. На 13.08.2012 г. близките на болната забелязали психомоторно забавяне, вкл. забавен говор, по-късно повишила телесната температура и се появило гадене и повръщане. Започнато е лечение с „Макропен“ без съществен ефект. На 25.09.2012 г. била хоспитализирана в друго здравно заведение, където доказана екстремна хипонатриемия (до 103 ммол/л), лекостепенна хипокалиемия (до 3.2 ммол/л), хипохлоремия (до 90 ммол/л), хипокалциемия (до 1.96 ммол/л), наблюдаван един епилептичен гърч (grand mal), доказан малък перикарден излив (около 100 мл); кортизолов ритъм, ТСХ и АКТХ – в норма. От направената компютърна томография (КТ) на глава – без данни за мозъчен инсулт или хеморагия, от КТ на торакса – данни за медиастинална лимфаденопатия, от КТ на абдомена с контраст – данни за миома утери, без други патологични находки в паренхимните коремни органи. Доказана е белодробна инфекция с Kl. pneumoniae, проведено лечение с вливания на водносолеви разтвори, интравенозен антибиотик („Цефтриаксон“), интравенозен стероид, дименхидринат, „Ноотропил“, „Деган“, „Парацетамол“. Минали и придружаващи заболявания и състояние: дифузна еутиреоидна струма, апендектомирана, в менопауза от около 1 г. Не

съобщава непоносимост към храни и медикаменти. Фамилно обременена с карцином на белия дроб. Пушачка – около 25 пакето-години.

От статуса: увредено състояние, брадипсихична и брадилалична, но ориентирана за време, мястото и собствена личност, афебрилна. Бледа кожа и видими лигавици. Неувеличени периферни лимфни възли. Щитовидна жлеза – увеличена ІВ степен, хомогенна, меко-еластична консистенция. Дихателна и сърдечно-съдова система: ритмична сърдечна дейност с честота 92/мин., артериално налягане 110/65 mm Hg, симетричен гръден кош, ясен перкуторен тон, везикуларно дишане с единични дребни влажни хрипове в лявата белодробна основа. Корем: под нивото на торакса, мек, болезнен в епигастриума, черен дроб и слезка неувеличени. Сукуисио реналис +/- вдясно. Крайници: без отоци, запазени и еднакви периферни артериални пулсации на крайниците двустранно. Уретрален катетър.

От изследванията при приемането: СУЕ 16 мм/първи час, хемоглобин 118 г/л, еритроцитен брой 3.57 Т/л, хематокрит 33%, левкоцитен брой 5.1 Г/л (ДКК: Neu 81.5%, Eo 0, Ba 0.4, Ly 15.5, Mo 2.6), тромбоцитен брой 317 Г/л, MCV 92.1 фл, MCH 32.9 пг, кръвна захар 5.8 ммол/л, урея 3 ммол/л, креатинин 37 мкмол/л, пикочна киселина 137 мкмол/л, натрий 116 ммол/л, калий 3.8 ммол/л, калций 2.09 ммол/л, протромбиново време 13.6" / 91% / ИНР 1.06, АРР: рН 7.49, рСО₂ 4.1 кРа, рО₂ 7.85кРа, СБ 24.7 ммол/л, БЕ (-0.6) ммол/л, СатО₂ 93% (капилярна кръв!). Урина: рН 8, о.т. 1016, белтък/захар/кетотела/билирубин/кръв отрицателни, седимент: масово урати. Урокултура: Ентерококус фециум (на фона на уретрален катетър). Екскреция на натрий с урината 45 ммол/л.

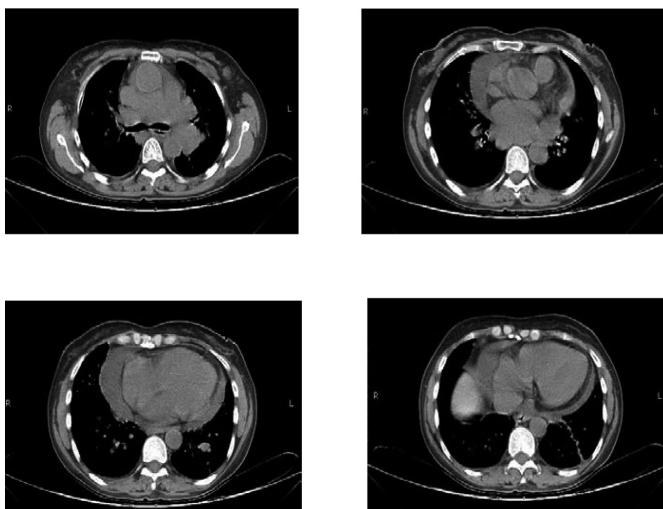
ЕКГ: синусов ритъм с честота 75/мин., индиферентна позиция, ляво-предсърдно обременяване. Ехография на коремни органи: черен дроб с нормални размери и структура; жлъчен мехур с правилна форма, без конкременти; десен бъбрек 117 мм, паренхим 11 мм, нормоехогенен, известна неравномерност на паренхима; ляв бъбрек 110 мм, паренхим 18 мм. Слезка неувеличена. Пикочен мехур – балон на уретрален катетър.

Проведената рентгенография на гръден кош (фигура 1) показва плътно засенчване в областта на ляв хилус с полициклични очертания и надлъжен размер около 6 см. Рентгенова диагноза – тумор на левия бял дроб, за КТ на гръден кош.



Фиг 1. Рентгенография на гръдния кош – плътно полициклично засенчване в областта на левия белодробен хилус

Проведената КТ на гръден кош (фигура 2) демонстрира изхождащ от В6 вляво обем-заемащ процес, обхващащ скирозно бронха, който не може да се демаркира от ипсилатерално разположените уголемени лимфни възли. Същият прилежи с повече от 1/3 от циркумференцията на торакалната аорта, което прави инфилтрацията на последната твърде вероятна. Уголемени лимфни възли се установяват в аорто-пулмоналния прозорец, като най-големият е с овоидна форма и максимален размер 35 мм. Перикарден излив с вместимост около 300 мл и тежки пневмо- и плеврофиброзни изменения в лявата белодробна основа. Касае се за болна с тумор на левия бял дроб Т3-4N2Mх.



Фиг 2. КТ на гръден кош. Данни за бронхогенен тумор вляво, с лимфно-жлезни метастази и перикарден излив

Започна се активно лечение на вметната уроинфекция. Във връзка с клинични и лабораторни данни за СНАДХ (вкл., хипонатриемия с промени в съзнанието, нормална натриуреза и липса на отоци, ниски нива на калия, пикочната киселина и серумния креатинин и рентгенови и КТ данни за тумор на левия бял дроб, изхождащ от бронх, с лимфно-жлезни метастази и перикарден излив) се започна активно лечение на хипонатриемията – ограничаване на оралния прием на течности с вливане на изотоничен 0.9% разтвор на натриев хлорид, впоследствие и на натриев бикарбонат, корекция на хипокалиемията и хипокалциемията, гастропротектор, венозен стероид. Постигна се подобряване на състоянието с лекостепено покачване на серумния натрий, нормализиране на серумния калий, овладяване на психомоторната забавеност, овладяване на уроинфекцията. Пациентката отказа бронхоскопия с биопсия за оглед хистологична верификация на тумора, както и по-нататъчно химио- и лъчелечение. Почина

три месеца по-късно с картината на дихателна недостатъчност.

ОБСЪЖДАНЕ

СНАДХ е свързан с неадекватна продукция или действие на АДХ с последващо намаляване на клирънса на свободна вода, водна задръжка и дилуционна хипонатриемия. При физиологични условия, АДХ (аргинин вазопресин) се синтезира в хипоталамуса, след което се транспортира до задния дял на хипофизната жлеза в отговор на намаляване на плазмения обем (напр., кръвозагуба и др.) и/или покачване на плазмения осмолалитет (напр., при дехидратация). Сигналът за намаляването на плазмения обем се получава от специфични барорецептори в различни области на тялото – ляво предсърдие, белодробни вени, каротиден синус, аркус аорте, а повишаването на плазмения осмолалитет се детектира от хипоталамичните осморецептори (3). Действието на АДХ върху различните органи и тъкани е опосредстваното от рецепторите за вазопресин (таблица 1).

Таблица 1. Типове рецептори за аргинин вазопресин (АДХ)

Рецептор	Кодиращ ген	Локализация на рецепторите	Сигнален път на действие	Ефекти от активирането
V1	AVPR1A	Съдови гладкомускулни клетки Тромбоцити Хепатоцити Миометриум	G протеин-куплиран/калций	Вазоконстрикция, миокардна хипертрофия Тромбоцитна агрегация Гликогенолиза Маточна контракция
V2	AVPR2	Базо-латерална мембрана на събирателните бъбречни каналчета Съдов ендотел Съдови гладкомускулни клетки	Аденилат циклаза/цАМФ	Реабсорбция на свободна вода (водна задръжка) Освобождаване на фактора на von Willebrand и на фактор VIII Вазодилатация
V3	AVPR1B	Преден дял на хипофизата	G протеин-куплиран/калций	Секреция на АКТХ, пролактин, ендорфини

ЦАМФ – цикличен аденозин монофосфат; АКТХ = адренотропни хормони.

ЕТИОЛОГИЯ

СНАДХ е свързан най-често с повишена продукция на АДХ – от хипоталамуса или ектопична. Повишената продукция на АДХ от хипоталамуса се дължи на заболявания на централната нервна система (тумори, хеморагии, инфекции, травми, операции, исхемия и др.) или прием на някои медикаменти (цитостатици, амиодарон, антибиотици, психотропни и наркотични субстанции, теофилин, бромокриптин, клофибрат и др.) (1,3,5). Окситоцинът води до директно активиране на V2-рецептори. Нестеоридните противовъзпалителни средства инхибират синтеза на простагландин E2, който от своя страна модулира действието на АДХ (1,3,5). Цитотоксичните, антидиабетните, психотропните медикаменти и контролираните субстанции (морфинови производни, MDMA и др.) потенцират действието на АДХ или стимулират неговото отделяне от хипоталамуса (1,3,5). Редица белодробни заболявания също могат да доведат до СНАДХ – възпалителни (пневмонии, туберкулоза, бронхиектатична болест, бронхиална астма, остра дихателна недостатъчност).

Развитие на СНАДХ се наблюдава и след обща анестезия (особено при големи по обем и продължителни оперативни интервенции и изразен постоперативен болков синдром), при солидни неоплазми (тумори на белите дробове, орофаринкса, стомашночревния и генитоуринарния тракт, тимомии и др.), при лимфоми и саркоми, при екзогенен прием на АДХ и окситоцин. Описват се и наследствени форми на състоянието, свързани с активизираща мутация на V2-вазопресинови рецептори (1,5). Срещат се и преходни форми на СНАДХ, които отзвучават спонтанно при преминаване на действието на провокиращия стимул – при тежки физически усилия или силна болка и стрес, след обща анестезия, при гадене и повръщане и др. След транс-сфеноидални интервенции върху хипофизата, в резултат от травмиране на задния питуитарен дял, може да се наблюдава преходен СНАДХ (в до 21-35% от случаите), като най-изразена хипонатриемия се наблюдава около седмия ден след операцията (1).

Етиологичните причини за развитие на СНАДХ са представени в таблица 2.

Таблица 2. Етиологични причини за развитие на СНАДХ

Механизми на възникване	Патологични състояния
Повишена секреция на АДХ	Заболявания на централната нервна система
	Исхемия/инсулт Хеморагия: субарахноидална, субдурална, паренхимна Пространство-заемащи процеси: тумори Травма Хидроцефалия Тромбоза на синус кавернозус Възпалителни заболявания Васкулити на централната нервна система
	Медикаменти, които стимулират секрецията АДХ
	Циклофосфамид, ифосфамид, винкристин, винбластин Амиодарон Ципрофлоксацин Теофилин Никотин Наркотични аналгетици, апоморфин и техните производни MDMA (екстази) SSRIs Трициклични антидепресанти, MAO-инхибитори, дезипрамин Халоперидол, тиоридазин, тиотиксен Фенотиазинови невролептици Карбамазепин, барбитурати Бромокриптин Азотен окис, халотан, тиопентал, гама-аминомаслена киселина

	Медикаменти, които потенцират действието на АДХ
	Ацетаминофен Алдостерон Клофибрат Глизеофулвин Халотан Орални антидиабетни средства: хлорпропамид, толбутамид Окситоцин (вкл. директно активиране на V2-рецептори) Нестероидни противовъзпалителни средства: индометацин, аспирин (инхибират синтеза на простагландин E2, който модулира действието на АДХ) Теофилин Тиазидни диуретици и техните производни
	Аналози на АДХ
	Десмопресин Вазопресин
	Медикаменти с неясен механизъм на индуциране на СНАДХ
	Цисплатина Кломипрамин, флуоксетин, пароксетин Феноксibenзамин Сертралин Мелфалан
Ектопична секреция на АДХ	Неопластични заболявания на:
	Белите дробове: дребноклетъчен белодробен карцином, мезотелиом Орофаринкса Стомашночревния тракт: карцином на стомаха, дуоденума, панкреаса Генитоуринарния тракт: карцином на уретера, пикочния мехур, простатата, ендометриума, яйчника Тимом Лимфоми, левкози Саркоми: сарком на Ewing Тумори в областта на главата и шията
Белодробни заболявания	
	Инфекции: пневмонии, белодробен абсцес, туберкулоза, аспергилоза Бронхиална астма Ателектази, пневмоторакс (спонтанен, травматичен, ятрогенен) Муковисцидоза Дихателна недостатъчност с апаратна вентилация с позитивно налягане
Други причини	Преходен СНАДХ
	След обща анестезия Симел психоемоционален или физически стрес Болка Гадене/повръщане
	Наследствени форми: активираща мутация на V2-рецептори
	СНАДХ при СПИН: при <i>Pneumocystis carinii</i> пневмония, менингити, енцефалити
	СНАДХ при неврологични и психиатрични състояния: множествена склероза, синдром на Guillain-Barre, психози, алкохолен делир и др.
	Идиопатични форми

АДХ = антидиуретичен хормон; СНАДХ = синдром на неадекватна секреция на АДХ; СПИН = синдром на придобита имунна недостатъчност; MDMA = 3,4-метилен диоксиметамфетамин (екстази); SSRIs = селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина.

ПАТОГЕНЕЗА И КЛИНИЧНА КАРТИНА

По отношение на подържането на водния баланс, обема циркулиращи течности, осмоалитета на плазмата и артериалното налягане, ефектите на АДХ във физиологични условия са насочени към задръжка на свободна вода (V2-рецептори в събирателните бъбречни каналчета). При неадекватна секреция на АДХ и при повишен прием на течности (когато излишната вода не може да се екскретира през кожата, гастроинтестиналния тракт и белите дробове) се наблюдава прогресираща хиперволемиа, дилуционна хипонатриемия с промени във вкусовите усещания, загуба на апетит, гадене, повръщане, главоболие, раздразнителност, болки в корема, мускулна слабост, хипорефлексия, нарушения в съзнанието (качествени и количествени), мускулни крампи и гърчове. Въпреки хиперволемиата и хемодилуцията не се наблюдават отоци поради описания по-горе „феномен на изплъзване“ (или феномен на избягване) от действието на АДХ (пресорна натриуреза, намалена натриева реабсорбция в проксималните бъбречни тубули и потискане на системата ренин-ангиотензин-алдостерон при хронична хиперволемиа) (1). Тежестта на клиничните прояви зависи от степента на хипонатриемия и скоростта на нейното настъпване (3,5). Като цяло, нивата на натрия под 120 ммол/л и на плазменния осмоалитет под 240 мосм/кг се смятат за животозастрашаващи и налагат корекция, независимо от темповете на тяхното настъпване (5). Праговите стойности, при които се наблюдава клинична симптоматика, зависят от скоростта на настъпване на хипонатриемията и обичайно са под 120 ммол/л, като при жени тези прагови нива обичайно са по-високи (5).

ДИАГНОЗА И ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА

Диагнозата СНАДХ се основава на две групи критерии – основни и второстепенни (таблица 3). Основните опорни точки на диагнозата са (3,4,5): ниската плазмена концентрация на натрия (под 130 ммол/л), плазмен хипоосмоалитет (под 270 мосм/кг) с уринен осмоаларитет над 100 мосм/кг, нормална или висока уринна натриева концентрация, състояние на еуволемия. В резултат от хемодилуцията може да се наблюдава хипокалиемия, ниски нива на пикочната киселина, уреята и креатинина (както и поради повишена екскреция на остатъчно-азотните тела). При ограничаване на приема на течности през устата до под 500 мл на 24 часа се наблюдава покачване на плазменото ниво на натрия. Внимателно снетата анамнеза (особено за прием на медикаменти и контролирани субстанции, травми и инфекции на централната нервна система в миналото, скорошни операции, белодробни заболявания!), физикалният преглед, абдоминалната ехография, рентгеновото изследване на дихателната система, КТ на главата и гръдния кош са от голямо значение за поставяне на етиологична диагноза.

Рядко се прилагат тестовете с водно обременяване (поради опасност от сериозна водна задръжка) и изследване на плазменото ниво на АДХ.

СНАДХ трябва да се диференцира от други състояния на хипонатриемия, като хипокортицизъм, повишена натриева загуба при диария и повръщане, сол-губещ нефрит, нефрозен синдром, тежка сърдечна, чернодробна и бъбречна недостатъчност, злоупотреба/предозиране на диуретично лечение и др.

Таблица 3. Критерии за поставяне на диагнозата СНАДХ

Критерии
Основни
Намален ефективен плазмен осмоалитет (<270 мосм/кг) Уринен осмоалитет > 100 мосм/кг Еуволемия при клиничен преглед – без данни за хипо- или хиперволемиа при прегледа, без данни за периферни отоци Уринен натрий > 40 ммол/л при нормален прием на натрий с храната Нормална тиреоидна и адренална функция Липса на скорошно диуретично лечение

Второстепенни

Плазмени нива на пикочната киселина < 238 мкмол/л

Урея < 3.6 ммол/л

Фракционирана екскреция на натрий >1%; фракционирана екскреция на урея >55%

Невъзможност за постигане на хипонатриемията след вливане на 0.9% разтвор на натриев хлорид

Корекция на хипонатриемията при ограничаване на приема на течности

Абнормни резултати от теста с водно обременяване (екскреция на под 80% от приетите 20 мл/кг течности за 4 часа) или неадекватно разреждане на урината (уринният осмоалитет е >100 мосм/кг)

Повишено плазмено ниво на АДХ (аргинин вазопресин) въпреки плазмен хипоосмоалитет и клинична еуволемия (липса на отоци или на белези за хиповолемия)

ЛЕЧЕНИЕ

Лечението на СНАДХ зависи от клиничната картина, от степента и темповете на настъпване на хипонатриемията и от подлежащото заболяване, довело до СНАДХ (3,5).

При лека хипонатриемия (над 125 ммол/л), особено когато пациентът е добре адаптиран и липсва изразена клинична симптоматика, ограничаването на оралния прием на течности до под 800-1000 мл за 24 ч. обикновено води до бързо покачване на натрия. При липса на ефект се прибягва към по-строго ограничаване на приема на течности през устата – до под 500 мл на денонощия.

Една бърза формула за оценка на необходимостта от водна рестрикция е съотношението (уринен натрий + уринен калий) : плазмен натрий. Когато то е над 1, то течностите трябва да се ограничат до под 500 мл/24 ч., когато е около 1 – до 500-700 мл/24 ч., а когато е над 1 – до под 1000 мл/24 ч.

При лека хипонатриемия (над 125 ммол/л) и наличие на крампи, гадене, нарушения във вкусовите усещания, може да се премине към ограничаването на приема на течности и да се приложи бримков диуретик (бримковите диуретици интерферира с АДХ в събирателните каналчета и водят до потискане на реабсорбцията на вода с последващ отрицателен воден баланс). При прилагане на подобен медикамент, обаче, се налага чест контрол на нивата на калия.

Следващата стъпка в лечението е интравенозното приложение на изотоничен (0.9%) разтвор на натриев хлорид, като осмоаларитетът на разтвора (308 мосм/л) трябва да надхвърля осмола-

ритета на урината, тъй като в противен случай инфузията би могла да влоши хипонатриемията. Разработени са много на брой формули за оценка на необходимото количество и темповете на вливане на изотоничен разтвор на натриев хлорид, които се основават на общото количество телесна вода, актуалната и желана плазмена концентрация на натрия.

При изразена хипонатриемия (под 120-125 ммол/л) и придружаваща клинична симптоматика лечението се провежда с венозна инфузия на хипертоничен разтвор на натриев хлорид (3%) и ограничаване на приема на течности през устата. При достигане на уринен осмоалитет под 300 мосм/кг може да се премине към инфузия с изотоничен разтвор на натриев хлорид. Плазмената концентрация на натрия трябва да се повишава много бавно – с 1-2 ммол/л/ч. и с не повече от 8-10 ммол/л/24 ч. (и не повече от 18-25 ммол/л през първите 48 ч. при остра хипонатриемия), поради риск от централна понтинна миелолиза. Рискът от развитие на последната е особено висок при наличие на съпътстваща хипокалиемия, изгаряния, прием на тиазидни диуретици, алкохолизъм и напреднала възраст на пациента. Покачването на натриемията с около 10 ммол/л обикновено води до отзвучаване на клиничната симптоматика. След достигане на плазмени нива на натрия от 125 ммол/л натриемията трябва да се коригира с не повече от 5-6 ммол/л/денонощие.

При достигане на плазмени нива на натрия над 125 ммол/л е необходимо да се коригира подлежащото заболяване или състояние, довело до

СНАДХ – оценка на придружаващото медикаментозно лечение с елиминиране на медикаментите, за които е известно, че причиняват СНАДХ, спиране на приема на контролирани субстанции или психотропни средства, антибактериално лечение на възпалителните заболявания на белите дробове или централната нервна система, оперативно лечение и/или химиотерапия при неопластичните заболявания и т.н.

При пациентите с хронична хипонатриемия се препоръчва диета с високо съдържание на сол и белтъци и прием на бримков диуретик. При идиопатичните форми на СНАДХ и при неоперабилни тумори се прилага демеклоциклин в дози 600-1200 мг/24 ч. (медикаментът намалява бъбречния отговор към АДХ). Не се препоръчва прием на прилаганите в миналото литиеви препарати, поради изразена нефротоксичност.

Един нов клас медикаменти за лечение на СНАДХ са вазопресин-рецепторните агонисти (ваптани). Прилагат се венозно или орално за лечение на хиперволемияна и еуволемияна хипонатриемия (2,5). Кониваптан е агонист на V1-и V2-рецептори и се прилага интравенозно в дози 20-40 мг/24 ч. Прилага се само при хоспитализирани пациенти с умерено тежка и тежка хипонатриемия и клинична симптоматика. Освен повишаване на клирънса на свободната вода може да доведе и до вазодилатация поради антагонизиране на V1-рецептори. Не се прилага при гърчове, делир или коматозно състояние – в тези случаи се преминава към венозно вливане на хипертоничен разтвор на натриев хлорид (3%). Толваптан (15-60 мг/24 ч.), лисиваптан (100-200 мг/24 ч.) и сатаваптан (12.5-50 мг/24 ч.) са селективни V2-рецепторни антагонисти за орално приложение. Прилагат се успешно за лечение на лека до умерена хронична хипонатриемия, заедно с рестрикция на приема на течности през устата и бримков диуретик. Не са ефективни при генетичните форми на СНАДХ (активираща мутация на V2-рецептори). Приложението им налага чест контрол на натриемията. Ефектите им показват широки интериндивидуални вариации. Лечението с тях носи риск от централна понтинна миелолиза поради бърза корекция на натриемията, макар до момента да не са наблюдавани подобни нежелани реак-

ции. Чести нежелани реакции от приложението им са чувството на жажда и сухотата в устата, които стимулират приема на течности и забавят темповете на покачване на плазмения натрий. Противопоказани са при хиповолемична хипонатриемия, при която водното съдържание на организма е ниско.

СИНДРОМ НА ЦЕРЕБРАЛНА ЗАГУБА НА СОЛ (CEREBRAL SALT WASTING SYNDROME)

Синдромът на церебрална загуба на натрий (3) се наблюдава рядко при пациенти с мозъчни тумори и субарахноидална хеморагия и след транс-сфеноидални интервенции. Прилича на СНАДХ (хипонатриемия, повишен уринен осмолалитет, уринен натрий над 20 ммол/л, уринен осмолалитет > плазмен осмолалитет, ниски плазмени нива на пикочната киселина), но е свързан с адекватна реабсорбция на вода (съхранен клирънс на свободната вода) и повишена уринна загуба на натрий (хипернатриурия). При ограничаване на течностите бързо се възстановяват плазмените нива на пикочната киселина, което позволява диференциране от СНАДХ. Лечението е свързано с инфузия на изотоничен разтвор на натриев хлорид (0.9%), което води до потискане на секрецията на АДХ. При някои пациенти е ефективно приложението на флудрокортизон, водещо до задръжка на натрий.

При описаната от нас пациентка е налице тежка симптоматична хипонатриемия, хипокалиемия, ниски кръвни нива на креатинина, уреята и пикочната киселина, рентгенови данни за тумор на белия дроб с лимфо-жлезни метастази. Тази клинично-лабораторна констелация ни насочи към поставяне на диагнозата СНАДХ. Ограничаването на приема на течности и вливанията изотоничен разтвор на натриев хлорид (0.9%) доведоха до бързо повлияване на натриемията и клиничната симптоматика. За съжаление, напредналото подлежащо заболяване доведе до фатален изход няколко месеца по-късно.

Описаната нас случай представя СНАДХ при неопластичен процес на белия дроб. За съжаление, естествената еволюция на подлежащото заболяване ограничава значително преживяемостта и възможностите за лечение.

Библиография:

1. Т. Еленкова. Етиология на синдрома на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон (СНАДХ). Наука Ендокринология 2010;5:196-198.
2. Я. Симова. Хипонатриемия при сърдечна недостатъчност и ролята на ваптаните. MD 2013;4 <http://spisaniemd.bg/md/2013/04/hiponatriemiya-pri-sardechna-nedostatachnost-i-rolyata-na-vaptanite>
3. Balasubramanian A, Flareau B, Sourbeer JJ. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Hosp Physician 2007;43(4):33-36.
4. Decaux G, Musch W. Clinical laboratory evaluation of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:1175-1184.
5. Ellison DH, Berl T. The syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med 2007; 356:2064-2072.
6. Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA, et al. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med 2005; 352:1884-90.
7. Galesic K, Krizanac S, Vrkljan M, Ljubanovic D. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone due to malignant thymoma. Nephron 2002;91:752-4.
8. Leaf A, Bartter FC, Santos RF, Wrong O. Evidence in man that urinary electrolyte loss induced by pitressin is a function of water retention. J Clin Invest 1955;32: 868-878.
9. Robertson GL. Regulation of arginine vasopressin in the syndrome of inappropriate antidiuresis. Am J Med 2006;119: Suppl 1:S36-S42.
10. Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC. A syndrome of renal loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Am J Med 1957;23:529-42.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Милена Николова
Клиника по нефрология
Медицински университет,
УМБАЛ „Александровска”
ул. „Св. Г. Софийски” 1
1431 София
e-mail: milena_i_dani@abv.bg

Address correspondence:

Dr. Milena Nikolova
Clinic of Nephrology
Medical University,
University Hospital Alexandrovska
1 St. G. Sofiiski Str.
1431 Sofia, Bulgaria
E-mail: milena_i_dani@abv.bg

ЗАТЛЪСТЯВАНЕ И АВТОИМУННИ БОЛЕСТИ

Даниела Монова, Симеон Монов

Медицински университет – София, Катедра по вътрешни болести

Резюме

През последните десетилетия бе установено значително увеличаване на броя на автоимунните заболявания. Повечето от тях са резултат от сложното взаимодействие между генетичен фон и факторите на околната среда

Редица клинични данни и експериментални модели показват, че затлъстяването се явява основен фактор на околната среда и допринася за появата и развитието на автоимунни заболявания. Откритието на секреторните свойства на мастна тъкан спомогна за разбирането на връзката между затлъстяването и множество физиологични функции, включително имунния отговор.

Целта на настоящия обзор е да се направи систематичен преглед на литературните данни, разкриващи връзката между затлъстяването и имуномедираните заболявания.

Ключови думи:

затлъстяване, автоимунни болести, адипокини

OBESITY AND AUTOIMMUNE DISEASES

Daniela Monova, Simeon Monov

Medical University – Sofia, Department of Internal Diseases

Abstract

Over the past decades it was found a significant increase in the number of autoimmune diseases. Most of them are the result of complex interaction between genetic background and environmental factors. A number of clinical data and experimental models have shown that obesity is a major factor for the environment and contributed to the emergence and development of autoimmune diseases. The discovery of the secretory properties of the adipose tissue contributed to the understanding of the relationship between obesity and a variety of physiological functions, including the immune response. The aim of his study is to systematically review the literature revealing the relationship between obesity and immune mediated diseases.

Key words:

obesitas, autoimmune diseases, adipokines

През последните десетилетия значително се увеличи броят на имунно-медианите заболявания. Повечето от тях са резултат от сложното взаимодействие между генетичния фон и факторите на околната среда. Особено внимание се обръща на промените в хранителните навици, приема на храни с високо съдържание на мазнини, захари, сол, калории, което води до развитието на епидемия от затлъстяване (79).

Напоследък обширни клинични данни и експериментални модели документираха свойствата на мастната тъкан като място на образуване на разтворими медиатори наречен "адипокини", повечето от които носят про-възпалителна активност. Те включват класически цитокини като интерлевкин (IL) - 6, тумор некротизиращ фактор алфа (TNF α) и специфични молекули, като лептин, адипонектин, резистин, висфатин и др. (8). Някои автори подчертават и ролята на инхибитора на апоптозата на макрофагите (AIM) в патогенезата на автоимунните заболявания, свързани със затлъстяването (3). AIM се произвежда от тъканните макрофаги и подпомага запазването им от различни, индуциращи апоптозата стимули. Установено е, че липолизата, предизвикана от повишените нива на AIM при лица със затлъстяване, освобождава големи количества наситени мастни киселини от адипоцитите, които стимулират производството на хемокини чрез TLR4 (Toll-like receptor 4) активацията, което води до увеличаване инфилтрацията на M1-макрофагите в мастната тъкан. Освен това AIM образува имунни комплекси с IgM, асоциирани с автоантигените. По този начин, AIM насърчава съхранението им върху фоликуларно-дендритните клетки и автоантигенното представяне на фоликуларните В-лимфоцити, което води до производството на IgG автоантитела. Т-хелперните 17 клетки (Th17) са подгрупа на CD4 ефекторните Т-лимфоцити, които секретират IL-17 и така участват в патогенезата на автоимунните заболявания. Налице са данни, че затлъстяването може да доведе до индукцията на Th17 клетките, което обостря автоимунни заболявания като множествена склероза и колит в миши модели (78). Парадоксално е, че IL-17 също инхибира адипогенезата (1). Налице са изследвания, които показват, че храни, богати на мазнини и сол могат да доведат до дисбиоза и промяна на чревната микрофлора, а това от своя страна да предизвика изразена модулация на чрев-

ните имунни отговори, включително дисбаланс на Th17/Treg (5). Установено е, че мастната тъкан произвежда повече от 50 адипокини, като най-много данни относно участието им в патогенезата на автоимунните заболявания има за четири от тях - лептин, адипонектин, резистин и висфатин. Обсъжда се и ролята на по-високата честота на дефицит на витамин D сред пациентите със затлъстяване (69). Витамин D регулира много процеси, включително имунния отговор.

ЛЕПТИН

Лептинът (34, 39) (в превод от старогръцки ληπτός – „слаб“) е първият адипокин, открит Джефри М. Фридман и Дъглас Л. Колман през 1994 г. Той представлява 16 kDa негликозилиран полипептиден (167 аминокиселини) хормон, който е основен регулатор на телесно тегло чрез създаване на усещане на ситост и стимулиране на разхода на енергия. Лептинът осъществява своите биологични действия чрез активиране на неговите OB-Rb рецептори, експресирани в различни тъкани, включително централната нервна, сърдечно-съдовата системи и в клетките на имунната система. Циркулиращите нива на лептин директно корелират с мастната тъкан на тялото, както и с размера на адипоцитите. Гладът и хормони като тестостерон и глюкокортикоиди инхибират синтезата му. Той се активира от възпалителни медиатори (TNF α , IL-1 β), инсулин и половите стероиди, като последните вероятно обясняват по-високите нива на лептин при жени. Действа на специфични хипоталамични ядра, включително анорексигенните фактори и потиска орексигенни неuropeптиди. Лептинът има антидиабетни ефекти и инхибира чернодробната липогенеза. Наред с неговите метаболитни ефекти, лептинът оказва плеiotропни действия върху физиологичните функции, включително фертилитет, костен метаболизъм, ангиогенеза, възпаление и имунитет. Лептинът е мощен модулатор на имунните отговори. По този начин, пациентите с вроден дефицит на лептин имат по-висока честота на свързаната с инфекция смърт, дължаща се на дисфункционален имуноен отговор. По същия начин и гладът води до рязко намаляване на нивата на лептин, което води до имunosупресия.

Лептинът засяга както вродения, така и придобития имунитет. При вродения имунитет, лептинът активира пролиферацията на моноцитите,

повишава фагоцитната активност на макрофагите и ги индуцира да произвеждат левкотриен B₄, ейкозаноиди и про-възпалителни цитокини, като TNF α , IL-6, и IL-12. В неутрофилите, той увеличава хемотаксиса и освобождаването на кислородни радикали. Това насърчава пролиферацията, диференциацията, активацията и цитотоксичността на NK клетките. Лептинът участва в матurationта и преживяемостта на дендритните клетки чрез активиране на сигналните пътища като Akt и нуклеарния фактор (NF) - κ B. Лептинът е също важен регулатор на придобития отговор. Мишки с лептинов-дефицит имат дефектен клетъчен имунитет и показват тимусна и лимфоидна атрофия. Тези реакции са обратими от екзогенно въведен лептин. Лептинът стимулира пролиферацията на „наивните“ (непрограмираните) Т-клетки и стимулира диференциацията на паметовите Т-клетки към Т-хелперните 1 (Th1) клетки, производството на проинфламаторни цитокини като интерферон гама (IFN γ) и IL-2, потиска продукцията на IL-4 и IL-10, инхибира пролиферацията на Т-регулаторна клетки (Treg), известни като критични медиатори на имунната толерантност. В заключение, лептинът модулира имунния отговор към един проинфламаторен профил, който е от решаващо значение при контрола на инфекциите.

АДИПОНЕКТИН

Адипонектинът (39, 43, 70) е независимо характеризирани от четири изследователски групи като 244-аминокиселинен протеин с различни имена: Acrp30 (adipocyte complement-related protein - 30 kDa), apM1 (adipose most abundant gene transcript 1), adipoQ или GBP28 (gelatin binding protein - 28 kDa). Човешкият ген за адипонектин се намира на 3q27 хромозомата. Той структурно принадлежи към суперфамилията на колагена. Основната му структура съдържа N-терминална сигнална последователност, вариабилен домейн, колаген-подобен домейн и C-терминален домейн, известен като глобуларен адипонектин. Мономерната-30 kDa форма на адипонектина изглежда се ограничава до адипоцита, докато олигомерните комплекси циркулират в плазмата като мултимери с ниско, средно и високо молекулно тегло. Адипонектинът може да се открие и в плазмата като 16 kDa -протеолитична глобуларна форма. Три рецептора медирират адипонектиновата сигнализация: AdipoR1 (откриван предимно в ске-

летните мускули), AdipoR2 (експресирани в изобилие в черния дроб) и T-cadherin (експресирани основно в сърдечно-съдовата система). Важно е да се отбележи, че адипонектиновите изоформи се различават по своята биологична функция в зависимост от тъканния и рецепторен подтип. Адипонектинът се секретира основно от бялата мастна тъкан. От всички адипокини, той има най-високите серумни нива, вариращи от 0,5 до 30 mg/ml в човека, което възлиза на около 0,01% от всички плазмени протеини при хора. За разлика от повечето адипокини, плазмените нива на адипонектин намаляват при затлъстели лица и се увеличават със загубата на тегло. Адипонектинът оказва важни ефекти върху метаболитната модулация и енергийната хомеостаза. Адипонектинът и лептинът са инсулин-сенситизиращи адипокини. Освен повишаване на инсулиновата чувствителност, те намаляват чернодробната глюкогенеза, насърчават генната експресия на инсулин и усвояването на глюкоза в скелетната мускулатура и в мастната тъкан. Освен това, адипонектинът увеличава оксидацията на свободните мастни киселини в черния дроб и в скелетните мускули. Докато лептинът има проинфламаторна активност, адипонектинът е антиинфламаторен адипокин, особено по отношение на защитния ефект върху съдовата стена. Всъщност, адипонектинът действа върху ендотелните клетки чрез инхибиране на експресията на TNF α индуцираните адхезионни молекули, като например съдово-клетъчната адхезионна молекула-1 (VCAM-1), ендотелната-левкоцитна адхезионна молекула-1 (Е-селектин) и интрацелуларната адхезионна молекула-1 (ICAM-1). Това води до намалена моноцитна адхезия към ендотелните клетки. Освен това, адипонектинът може да модулира трансформацията на макрофагите в пенести клетки. По този начин, ниските циркулиращите нива на адипонектин са тясно свързани с метаболитните и сърдечно-съдови заболявания при затлъстяване, включително инсулиновата резистентност, диабет тип 2, хипертония и исхемична болест на сърцето. Освен метаболитните и антиатерогенни ефекти, адипонектинът проявява и своите противовъзпалителни ефекти върху клетките на имунната система. Адипонектинът инхибира съзряването, пролиферацията и фагоцитната активност на макрофагите, както и тяхната TNF- α и IFN- γ продукция в отговор на липополизахаридната стимулация. Адипонектинът насърчава и фаго-

цитозата на апоптотични клетки чрез макрофаги, чието натрупване може да предизвика възпаление или дисфункция на имунната система. Това намалява секрецията и активността на TNF- α и IL-6, и индуцира производството на антиинфламаторни медиатори като IL-10 и IL-1 рецепторния антагонист (IL-1 RA) в моноцити, макрофаги и дендритни клетки. Адипонектинът също увеличава броя на Treg-клетките. От друга страна, той спомага за матurationта и активирането на дендритните клетки. TNF α и IL-6 са мощни инхибитори на адипонектиновата секреция, което предполага наличието на отрицателна обратна връзка между адипонектина и проинфламаторните цитокини. Други антиинфламаторни ефекти на адипонектина включват потискане на IL-2-индуцираната NK клетъчна цитотоксична активност. В придобития имунитет, той потиска активирането и пролиферацията на Т-лимфоцитите и В-клетъчната лимфопоеза. Изненадващо, някои проучвания предполагат проинфламаторна активност на адипонектин. Доказано е, че серумната концентрация на адипонектин се повишава при пациенти с автоимунни инфламаторни състояния (43). Тази двупосочни, анти- и проинфламаторни ефекти на адипонектина могат отчасти да са резултат от промените в относителната пропорция на различните изоформи.

РЕЗИСТИН

Резистинът (30, 70, 71), известен също като ADSF (adipocyte-secreted factor) или FIZZ3 (found in inflammatory zone 3), е открит през 2001 г. Той е 12,5 kDa-полипептид, който принадлежи към семейството на богати на цистеин протеини, наречени "резистин-подобни молекули" (RELMs). Терминът "резистин" е първоначално предложен за неговата роля на посредник на инсулинова резистентност. Резистиновият рецептор и неговите сигнални пътища все още не са идентифицирани. Изследването на ролята на резистина при заболяванията на човека се усложнява от факта, че са отбелязани междувидови различия в източника на производство и структурата на този протеин. Всъщност, докато при гризачи основен източник на резистин е бялата мастна тъкан, човешкият резистин основно се произвежда от циркулиращите и присъщи на бялата мастна тъкан периферни кръвни мононуклеарни клетки (PBMC). Освен това, резистинът при човека и гризачите показва само 59% идентич-

ност на аминокиселинните нива. Известно е, че серумните нива на резистин се увеличават със затлъстяването при гризачи и хора. В животински модели, резистинът е доказано, че насърчава инсулиновата резистентност. И все пак, ролята на този адипокин в регулацията на глюкозната хомеостаза и инсулиновата чувствителност при хората е спорна. Някои автори съобщават, че високите серумни нива са свързани с увеличено затлъстяване, инсулинова резистентност и захарен диабет тип 2, докато други изследователи не отбелязват такава корелация. При хората, резистинът може да участва във възпалителните процеси, вместо в модулирането на глюкозната хомеостаза. Проучвания през последните години показват, че резистинът стимулира секрецията от PBMC и се индуцира от няколко про-възпалителни цитокини, като TNF- α , IL-1 β и IL-6, което показва, че той може да увеличи собствената си активност с положителен feedback механизъм. Резистинът също така увеличава експресията на цитокини и адхезионни молекули в съдовите ендотелни клетки, като по този начин допринася за атеросклерозата. Метаболитният синдром сам по себе си е свързан с възпаление. Някои автори предполагат, че резистинът може да се свърже с инфламаторните маркери на метаболитния синдром, така че неговата взаимоотноообвързаност с метаболитните параметри като глюкоза или липиди да са просто индиректен ефект.

ВИСФАТИН

Висфатинът (70, 71) е 52 kDa протеин, преди това описван като PBEF (Pre-B cell colony-Enhancing Factor), е също така идентифициран, че действа като ензим, NAMPT (Nicotin Amide Phosphoribosyl Transferase). Първоначално той е открит в черния дроб, скелетната мускулатура и костния мозък като растежен фактор за В-лимфоцити прекурсори. Маснатата тъкан и левкоцитите също секретират висфатин. Ролята на този адипокин върху глюкозния метаболизъм изглежда неясна, въпреки че повечето изследвания показват неговите инсулин-подобни ефекти. Висфатинът изглежда се увеличава при затлъстели индивиди, като тези данни са също противоречиви. Разбира се, той е мощен медиатор на възпалението. Висфатинът увеличава производството на инфламаторни цитокини (IL-6, TNF- α и IL-1 β) от левкоцитите, стимулира активирането на Т-клетки чрез повишаване на експресията на ко-стимулаторни молекули

(като например CD40, CD54 и CD80) на моноцитите. Висфатинът действа като хемотактичен фактор на моноцитите и лимфоцитите. Той се активира от възпалителните медиатори и силно влияе на развитието на Т- и В-лимфоцитите. Освен това, неговите провъзпалителни ефекти могат да допринесат за процеса на атеросклероза.

ЗАТЛЪСТЯВАНЕ И ИМУННО-МЕДИИРАНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Връзката между затлъстяването и автоимунните заболявания е обект на редица проучвания. Откриването на адипокините и техните плеiotропни ефекти, особено върху имунната система, доведе до голям напредък в разбирането на връзките между затлъстяването и автоимунни заболявания.

1. Затлъстяване и ревматоиден артрит (РА)

Ревматоидният артрит е автоимунно възпалително заболяване, засягащо почти 1% от населението. Описва се по-често при жените. Двете състояния - затлъстяване и РА, имат няколко общи черти. РА се характеризира с хронично възпаление, пациентите са с намалена продължителност на живота в сравнение с общата популация основно във връзка с повишената честота на сърдечно-съдови заболявания (17). Пациентите със затлъстяване показват данни за хронично субклинично възпалително състояние, което води до повишена честота на различни съпътстващи заболявания, в това число сърдечно-съдови заболявания (41).

Налице са проучвания, свързващи затлъстяването с по-висок риск за поява на РА (18). Проучване, проведено във Финландия показва спад в честотата на РА при намаляване на телесното тегло (36), но са налице и проучвания, които не успяват да установят връзка между затлъстяването и РА (64) като възможни причини за това се обсъждат недостатъчния брой включени пациенти, методическите разлики между проучванията, както и използването на BMI (Body Mass Index) като инструмент за измерване на затлъстяването при пациенти с РА. В действителност, BMI не е добър показател за съдържанието на телесна мазнина, защото той не прави разлика между тъканите, които го съдържат, нито отчита затлъстяването в коремната област, което е ключов прогностичен фактор.

Наличните данни предполагат връзка между затлъстяването и тежестта на заболяването. През 2013 г. Ajeganova и сътр. (2) при изследвания върху 1596 пациенти с ранен РА със средна продължителност от 9,5 години установяват, че BMI ≥ 30 kg/m² директно корелира с по-висока активност на заболяването, верифицирана чрез по-висока HAQ (Health Assessment Questionnaire) скала, DAS28 (Disease Activity Score в 28 стави), VAS (визуална аналогова скала) на болката, CRP (С-реактивен протеин) и СУЕ (Скорост на утаяване на еритроцитите). Други автори обаче не намират корелация между затлъстяването и активността на РА (16). Налице са данни за парадоксална връзка между нисък BMI (<18-20 kg/m²) и по-висока заболеваемост и смъртност при РА (22), което вероятно е свързано със състояние-то ревматоидна кахексия, което е резултат от по-активно заболяване. Тази асоциация може да омаловажи намерената връзка между затлъстяването и ревматоидния артрит. В допълнение, връзката между увеличаването на мастната маса и активността на заболяването изглежда реална в светлината на наскоро придобитите знания за адипокините. В действителност, въпреки някои противоречиви резултати, повечето проучвания съобщават за наличието на повишени серумни нива на лептин, адипонектин, резистин и висфатин при пациенти с РА, в сравнение с лицата от контролната група (15, 23, 55).

Това увеличение често корелира с параметри, показващи тежест (като DAS28, HAQ скала, рентгенови промени) и с възпалителните маркери СУЕ и CRP. Про-инфламаторното действие на адипонектин и висфатин при РА е широко признато, но са налице противоречиви данни по отношение ефектите на лептин и резистин. Това може да се дължи на различни фактори, включително различия в раса, възраст, пол, BMI, разпределение на мазнините и използваните медикаменти. Като цяло обаче констатациите и експериментални данни са в подкрепа на по-високи нива и провъзпалителни ефекти на адипокините при РА.

Освен това, данните показват и защитното действие на затлъстяването за рентген-позитивните ставни увреждания при РА (2). Възможни обяснения за този феномен включват стимулиране на костната синтеза поради увеличеното механично натоварване, по-високите нива на естрогени при затлъстели индивиди, за които е

известно, че проявяват защитни ефекти по отношение на костите, както и включването на адипонектин. В действителност, по отношение ролята на адипокините в ерозивните ставни увреждания, проучванията показват увеличен размер на лептин, адипонектин, резистин и висфатин в синовиалната течност на пациенти в сравнение с здрави контроли или пациенти с остеоартрит (55). Високите нива в синовиата са най-често свързани с увреждане на ставите. Освен това, *in vitro* данни показват провъзпалителните ефекти на тези адипокини върху синовиалните фибробласти и хондроцити чрез увеличаване на секрецията на различни хемокини (IL-2, IL-8), провъзпалителен цитокини (IL-1 β , IL-6) и металопротеинази (MMP-1, MMP-3, MMP-9) (15).

Адипонектинът е обратно свързан с телесните мазнини. Намаляването на нивата на адипонектин в лица със затлъстяване е частично отговорно за парадоксалните отношения между затлъстяването и протекцията срещу рентгенографски установимите увреждания. От друга страна проучванията, изследващи връзката между затлъстяването и ефекта на лечението при РА, показват по-бавна скорост на достигане на ремисия при наличието на затлъстяване (31).

В заключение, данните показват, че затлъстяването може слабо да предразполага към РА, особено към РА с отрицателни антитела към цитрулинирани протеинови антигени, свързва се с по-тежко протичане на заболяването и по-слаб отговор на лечението. Тези ефекти изглеждат са частично свързани с провъзпалителното действие на адипокините, повечето от които увеличават циркулиращите си нива заедно с увеличаване на затлъстяването. Необходими са допълнителни изследвания за потвърждаване на тези наблюдения.

2. Затлъстяване и системен лупус еритематозус (СЛЕ)

СЛЕ е хронично автоимунно заболяване, характеризиращо се с мултисистемно органно възвличане и разнообразие от автоантитела. Патогенезата на СЛЕ все още е слабо изучена, обсъжда се възможността различни генетични и екологични фактори да са включени в началото и в активността на заболяването. До този момент връзката между затлъстяването и вероятността от развитие на СЛЕ не е подробно изследвана. Изглежда, че високият BMI е свързан с по-тежки

когнитивни и бъбречни увреждания, засягане на качеството на живот и повишен сърдечно-съдовия риск при пациенти със СЛЕ (62).

Данните за ролята на затлъстяването в началото на системния лупус са изключително редки. Не се открива връзка между високия BMI и активността на заболяването, определена от SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) (62). Някои проучвания показват, че нивата на лептин са повишени в пациенти със SLE, както при затлъстели индивиди и това не е свързано с активността на заболяването (74). В миши модели на лупус е показано (26), че дефицитът на лептин е свързан с намаляване тежестта на лупуса и anti-dsDNA антителата. Относно другите адипокини, на разположение са по-малко данни, но нито едно проучване не показва пряка връзка между циркулиращите нива и активността на системния лупус. Някои проучвания, свързат затлъстяването с по-висок риск от бъбречно увреждане (лупусен нефрит), измерено чрез увеличаване на протеинурията (62), както и значително увеличение на възпалителни маркери (TNF α , CRP, IL-6), резистин и намалени нива на адипонектин (74).

3. Затлъстяване и възпалителни болести на червата (ВБЧ)

Възпалителните болести на червата са група от хронични, идиопатични, патологични състояния, засягащи червата, характеризиращи се с пристъпно-ремитентен ход, които често водят до развитие на различни чревни и други усложнения. Болестта на Крон (БК) и язвеният колит (ЯК) са основните форми на ВБЧ. Разграничават се на базата на различията в генетичното предразположение, рисковите фактори, както и в клиничните, ендоскопските и хистологичните особености. Точната причина за ВБЧ не е известна. Въпреки това, генетично предразположените индивиди изглежда, че имат нарушения в регулацията на мукозния имунен отговор към чревната флора, което води до възпаление на червата (12). Честотата на ВБЧ се увеличава главно в западните страни в последните 50 години. Причините за това са неизвестни, но се предполага участието на фактори на околната среда. Подобно на ВБЧ, затлъстяването следва същата възходяща крива в индустриализираните страни, поради което е естествено да се обсъжда неговото участие в огнищата на ВБЧ. Систематичен литературен пре-

глед на епидемиологичната данни показва, че хранителен прием на много мазнини увеличава риска от развитие на ВБЧ (33). Някои пропуски в проучванията (еднократно измерване само на BMI като инструмент за измерване висцералната мастна тъкан, понякога години преди поставяне на диагнозата; популация от пациенти предимно на средна възраст 50-53 години при данни, че класическите ВБЧ се явяват в по-млади пациенти и др.) не дават възможност да бъде направено официално заключение за връзката между затлъстяването и риска от развитие на ВБЧ. Само две клинични проучвания показват корелация на висок BMI с неблагоприятен курс на ВБЧ, включително по-висок риск от рецидиви, абсцеси, хирургични усложнения и хоспитализации (4, 29). Тези констатации изглеждат в съответствие с няколко проучвания за отчитане на връзка между нивото на някои адипокини и тежестта на възпалението при ВБЧ. Наистина, по-високи нива на лептин са намерени в плазмата (73), мезентериалната висцерална мастна тъкан и чревния лумен (68) на пациенти с ВБЧ. Освен това, мишки с дефицит на лептин са защитени от възпаление при експериментален колит (67). Плазмените нива и нивата в мастната тъкан на резистин, както и серумните нива на висфатин са повишени при пациенти с ВБЧ (75). По отношение на адипонектин, резултатите са противоречиви както по отношение на серумните, така и на тъканните нива (75). Тези противоречия могат да бъдат свързани с методологични вариации, както и с различните активности на изоформите на адипонектин. Обратно, Suibhne и сътр. (54) не потвърждават корелацията между затлъстяването и активността на заболяването при БК. Само нивото на CRP се увеличава при пациенти със затлъстяване и ВБЧ. Няколко проучвания намират лош отговор на лечението при пациенти със затлъстяване и БК или ЯК (7, 28, 32).

Наличните данни обаче все още са твърде оскъдни, за да се направят заключения относно ролята на затлъстяване по отношение на риска от ВБЧ. Независимо от това, ролята на затлъстяването като рисков фактор за ВБЧ може да се обсъжда, на базата на няколко проучвания (14), включително отчитането на стимулиращия ефект на богатата на мазнини храна за риска от развитието на ВБЧ, знанията, придобити от участието на адипокини в това заболяване и накрая, но не на последно място, увеличаването на честотата на

ВБЧ едновременно с нарастване на разпространението на затлъстяването в света.

4. Затлъстяване и множествена склероза (МС)

Множествената склероза е най-честото хронично възпалително демиелинизиращо заболяване на централната нервна система. То се характеризира с локализирани области на възпаление, демиелинизация, аксонална загуба и глиоза в главния и гръбначния мозък, което води до разнообразие от неврологични симптоми. МС засяга предимно млади хора с начало обичайно на възраст 20-50 години (50). Общият брой на хората, живеещи с МС в света е около 2,3 млн. души през 2013 г. и се увеличава през последното десетилетие. Етиологията на МС все още е неизвестна – обсъжда се участието на генетични, имунологични и фактори на околната среда (15). Детството и юношеството се смятат, че са критичен период за чувствителност към предразполагащите фактори.

Няколко проучвания изследват значението на затлъстяването по време на детството и късното юношество като рисков фактор за развитие на МС (30, 51). Големи проучвания (30, 51) съобщават за двойно повишен риск от развитие на МС при пациентите с BMI ≥ 30 kg/m² на възраст 7 - 20 години, в сравнение с индивиди с нормално тегло. Все още няма обяснение защо риска при жени е по-висок от този при мъже. Много вероятно е взаимодействието между детското затлъстяване и естрогените или X-хромозомата да допринасят за това явление (42). Едно проучване (30) изследва взаимодействието между HLA (човешки левкоцитен антиген) генотипа и BMI. Много гени се предполага, че предразполагат към МС (201) - HLA-DRB1*15 се свързва с пъти по-висок риск, а HLA-A*02 с два пъти по-малък риск за развитие на МС. Различни хипотези се предлагат за да се обясни тази асоциация. Установено е, че витамин D намалява честотата и прогресията на МС в животински модели, високи нива на циркулиращия 25-хидроксивитамин D са свързани с по-нисък риск от МС (52). Установено е, че лица с наднормено тегло, включително деца, имат намалени серумни нива на метаболити на витамин D (69), което може да даде частично обяснение за увеличавания риск от МС в тази популация. Освен това, макрофагите, инфилтриращи мастната тъкан при затлъстяване при високо съдържание на мазнини в храната,

превключват от състояние на антиинфламаторна M2 поляризация до провъзпалителна M1 поляризация (45). Едно проучване (49) показва, че дисбаланс към M1-моноцити насърчава към релапс на експериментален автоимунен енцефаломиелит (EAE), докато приложението *ex vivo* на активирани M2-моноцити потиска продължаващия тежък EAE.

Голям интерес представлява изучаването на ролята на адипокините в патогенезата на MS. Редица проучвания (21, 38) съобщават за повишени нива на лептин, резистин и висфатин и намалени нива на адипонектин в пациенти с MS, профил наблюдаван и сред лица със затлъстяване. Този профил корелира с по-високи нива на възпалителни медиатори (CRP, TNF α , IL-1 β) и с по-ниски на Foxp3 Treg-клетки (21, 38). Използвайки миши модел на EAE, най-често използваният животински модел за MS, Piccio и сътр. (60) показат, че мишките с дефицит на адипонектин развиват по-тежки клинични и хистологични увреждания с по-високи нива на IFN γ , IL-17, TNF α , IL-6 и по-малко Treg-клетки от див тип мишки. Лечение с глобуларен адипонектин почти напълно потиска развитието на EAE и повишава Treg-клетките. Освен това, намаляването на калориите подобрява мишия EAE и е свързано с по-високи плазмени нива на адипонектин и по-ниски концентрации на лептин и IL-6. По същия начин, фармакологичното инхибиране на висфатин намалява клиничните прояви на EAE чрез намаляване на Т-лимфоцитната продукция на IFN γ и TNF α (6). Подобни данни са налице и за лептин. Matarese и сътр. изследват ролята на лептина в няколко експериментални проучвания при миши модели на MS (47). Използвайки лептин-дефицитни ob/ob мишки, те показат, че лептинът е необходим за индуцирането и развитието на EAE; лептиновото възстановяване превръща устойчивостта на болести във възприемчивост чрез изместване на Th2- към Th1-отговор и чрез индуциране производството на миелин специфични антитела. При пациенти с MS е установено, че нивата на лептин са повишени, както в серума така и в цереброспиналната течност (ЦСТ), което съответства на производството на IFN γ в ЦСТ.

В заключение, има убедителни доказателства, свързващи затлъстяването с риска от развитие на MS. Патолофизиологичните механизми вероятно са комплексни, но очевидно включват адипо-

кини чрез насърчаване провъзпалителния Th1 профил и намаляване на Treg-клетките. Въпреки, че до този момент няма клинични проучвания за изследване на участието на затлъстяването върху хода и прогнозата на MS, експериментални данни показват вредно въздействие. Тези въпроси следва да бъдат разработвани в последващи проучвания.

5. Затлъстяване и диабет тип-1

Захарният диабет (ЗД) тип 1 се свързва с автоимунно унищожаване на инсулин-секретиращите β -клетки. Автоантителата, свързани със ЗД тип 1, включват основно клетъчни автоантитела (ICA), автоантитела към глутамат ацил декарбоксилаза (Gad), инсулинома-асоцирани-2 автоантитела (IA-2A), инсулинови антитела (IAA) и автоантитела към цинков транспортер-8 (ZnT8A). Последните десетилетия са белязани от дълбоки промени в епидемиологичните и клинични прояви на различните типове захарен диабет, пораждащи интензивен дебат по отношение на базисните патофизиологични механизми. Разпространението и преобладаването на захарния диабет драстично се увеличава в световен мащаб, като честотата на ЗД тип 1 се увеличава с около 4% годишно (58). Тъй като генетичните промени не могат да причинят такова бързо покачване, обсъжда се участието на различни фактори на околната среда. Съгласно създадената през 2001 г. от T. J. Wilkin хипотеза (77) ЗД тип 1 и ЗД тип 2 са едно и също заболяване на инсулиновата резистентност. Двете заболявания се различават само по скоростта на загуба на β -клетките и на факторите, водещи до ускоряване проявите на заболяването (генетична предразположеност, инсулинова резистентност и β -клетъчно автоимунно заболяване). Въпросът за връзката между затлъстяването и риска от развитие ЗД тип 1 се обсъжда отдавна. Анализира се влиянието на теглото на бременната, наддаването на тегло по време на бременност, теглото на новороденото, наддаването на тегло в първите години на живота, затлъстяването в детска възраст. Значителна положителна корелация е установена между по-високо тегло при раждане, повишеното наддаване на тегло и началото на риска от развитие на ЗД тип 1. Деца с тегло при раждане над 4 kg показват повишен риск от ЗД тип 1, вариращ от 10% до 43% (9). По същия начин, затлъстяването в детска възраст

се разглежда като потенциален рисков фактор за ЗД тип 1. Хипотезата на Т. J. Wilkin предполага, че претоварването на β -клетките, медирано чрез различни механизми, може да доведе до апоптоза и ускоряване на текущите аутоимунни процеси, което води до тяхната смърт.

Адипокините също могат да имат ключова роля в отношенията между ЗД тип 1 и затлъстяването. Лептинът и адипонектин са два основни инсулинсензитивни медиатора, които регулират глюкозния метаболизъм чрез различни механизми, включително повишаване на инсулиновата секреция и съхранението на глюкоза, инхибиране на секрецията на глюкагон и чернодробната глюконеогенеза. Установено е, че лептинът е увеличен, намален или без промяна сред пациентите с ЗД тип 1, което вероятно се дължи на вариации в нивата на инсулина, които регулират лептина (37). По отношение на адипонектин, повечето изследвания съобщават за високи нива, което предполага, че увеличеният адипонектин е вторичен компенсаторен механизъм за хипергликемията и загубата на ендегенна инсулинова секреция в пациенти с ЗД тип 1 (59). Въпреки, че адипонектинът има противовъзпалителни и съдопротективни свойства, високите нива на адипонектин изглежда се свързват със съдови усложнения, с повишената сърдечносъдова и общата смъртност при диабет. Резистинът, известен че насърчава инсулиновата резистентност, се намира в повишени нива при болни с ЗД тип 1 (27), което предполага патофизиологично участие.

6. Затлъстяване, псориазис и псориаатичен артрит

Псориазисът е широко разпространено (1 до 8,5% от населението) хронично възпалително заболяване на кожата, което е свързано със широк спектър на съпътстващи състояния и е отговорно за значително влошаване на качеството на живот (53). Около 30% от пациентите могат да развият псориаатичен артрит (ПсА) (61). Патогенезата на псориазиса и ПсА се смята за резултат от взаимодействието между генетичния фон, факторите на околната среда и имунна дисфункция. Пациентите с псориазис са със значително по-висока честота на затлъстяване. Тази връзка все още е обект на дебат. Някои автори смятат, че затлъстяването може да бъде рисков фактор, предразполагащ към развитието на псориазис

и ПсА, докато други твърдят, че свръхтеглото е следствие от тези условия, а не предразполагащ фактор (40, 44, 66). Наличните данни показват, че и двете явления са сложни и в двупосочна връзка (10). Псориазисът и ПсА водят до повишена социална изолация, депресия, преяждане с храни с високо съдържание на мазнини, консумация на алкохол и липса на физическа активност, които могат да доведат до наддаване на тегло (72). Някои проучвания показват, че анти-TNF α лечението може да доведе до значително увеличаване на телесното тегло при пациенти с псориазис. Налице са данни, които предполагат, че затлъстяването е независим рисков фактор, както за псориазис така и за ПсА (44). Две големи проспективни кохортни проучвания (66, 70) при американски медицински сестри от женски пол, проследени съответно за 12 и 14 години в "Nurses Health Study" (70) и "Nurses Health Study II" (66), съобщават, че по-високият BMI и наддаването на тегло, на възраст под 18 години, са силни рискови фактори за развитието на псориазис.

Потенциалната патогенетична роля на затлъстяването при псориазис е изследвана в няколко проучвания, които установяват положителен корелация между затлъстяването, измерено с различни параметри (BMI, обиколката на талията, биоелектричен анализ на импеданс) и тежест на псориазиса, определя от PASI (Psoriasis Area and Severity Index) (40, 44, 53, 66). Загубата на телесно тегло, установено чрез намаляване на теглото след ограничаване приема на калории или стомашен байпас, сами или в комбинация с други лечения значително подобряват тежестта на псориазиса или ПсА, както и сърдечно-съдовия профил на двете болести (19). Псориазисът и ПсА се характеризират с експанзия на Th1-, Th17- и Th22-клетки, което води до производството на големи количества от проинфламаторни медиатори, включително на IFN γ , TNF α , IL6, IL17 и IL22 (48). Високи нива на лептин и резистин се установяват при псориазис и ПсА (82) и корелират с тежестта на заболяването. Освен това, плазмените нива на резистин са намаляват в хода на лечението (57). Метаанализ на 11 проучвания (82) потвърждава, че пациентите с псориазис показват повишени нива на лептин в сравнение с контролите. Тъканните нива на лептин са също повишени и в кожата на пациенти с псориазис и индуцират секрецията на проин-

фламаторни цитокини от човешки кератиноцити *in vitro* (80). Лептинът се увеличава при пациенти с ПсА и корелира със скалата на тежест на ПсА и разтворимите медиатори на остеокластогенезиса (81). Проучванията, които изследват ролята на висфатин при псориазис са оскъдни. Въпреки това, някои данни (35) показват, че високите нива на висфатин са свързани с по-тежък псориазис, а като се има предвид неговата про-атерогенна роля, висфатинът може да допринесе за сърдечно-съдовата заболяемост при псориазис. Ролята на адипонектинът все още не е ясна. Необходими са проучвания в тази насока. Лечението на пациенти със затлъстяване и псориазис или ПсА е свързано с намалена ефективност и по-висок риск от нежелани лекарствени реакции, които могат да доведат до спиране на лечението (11). Видът и дозата на лечението трябва да се адаптират според теглото на пациента.

В заключение, има убедителни доказателства, които сочат, че затлъстяването, чрез неговото про-възпалително действие, предразполага развитието на псориазис и ПсА, утежнява развитието на двете заболявания, увеличава риска от сърдечно-съдови и метаболитни съпътстващи заболявания и намалява ефективността на биологичната терапия. Хранителният режим е централна част от лечението на пациенти с псориазис и ПсА, тъй като е доказано благоприятно въздействие на загубата на тегло.

7. Затлъстяване и автоимунни заболявания на щитовидната жлеза

Към автоимунните заболявания на щитовидната жлеза се отнасят тиреоидитът на Hashimoto (ТН), болестта на Grave и следродилният тиреоидит. Най-честото автоимунно заболяване на щитовидната жлеза е ТН. Честотата му варира от 27 до 448/ 100 000 за година в различните географски райони и жените са най-малко осем пъти по-засегнати от мъжете. Това е орган-специфично автоимунно заболяване, характеризиращо се с наличие на гуша с лимфоцитна инфилтрация, свързана със серумни тироидни антитела (анти-тиреопероксидазни (анти-ТРО), анти-тиреоглобулинови (анти-Тг) антитела) и системни прояви, свързани с хипотиреоидизъм (13). Етиопатогенезата на ТН не е напълно изяснена. Смята се, че е многофакторно заболяване, резултат от комплексни взаимодействия между генетични и екологични фактори, като излишък на йод, син-

тетични химикали или инфекции. Функцията на щитовидната жлеза е обект на редица изследвания при пациенти със затлъстяване. Повишени серумни нива на тиреотропин (thyrothropin, TSH) често се съобщават при лица с наднормено тегло (25). Това повишаване не винаги е показателно за хипотиреоидизъм, тъй като периферните хормони на щитовидната жлеза (Т3 и Т4) могат да бъдат или увеличени, или намалени, или в границите на нормата. В повечето изследвания хормоналните промени не изглеждат свързани с автоимунен процес в щитовидната жлеза. Някои автори първоначално постулираха, че дисфункцията на щитовидната жлеза е отговорна за затлъстяването. Обратно, загубата на тегло от хипокалорична диета или от бариатрична хирургия води до значително намаляване на нивата на TSH. Освен това, има все повече доказателства, че лептинът допринася за увеличението на TSH и регулира, поне частично, TSH-секрецията при хора (20). Някои проучвания сочат, че затлъстелите лица също могат да бъдат по-податливи на развитие на ТН (56). Ong и сътр. (56) отчитат в кохортно проучване при 2500 лица, че наддаването на тегло в детството води до леко повишен риск (OR = 1.21) за ТН на възраст от 60-64 години, особено при жени. Marzullo и сътр. (46) показват по-голямо разпространение на хипотиреоидизъм и ТН сред хора с наднормено тегло, корелиращо с повишени нива на лептин. Публикувани са и данни (76), описващи по-високи нива на лептин в пациенти с ТН, положително корелиращи с процента Тh17-клетки, за които се предполага, че участват в патогенезата на ТН.

В заключение, установено е, че промените в хормоните на щитовидната жлеза при затлъстяване са свързани предимно с нарушения на хипоталамо-хипофизната ос, без да е налице автоимунен процес. Това не изключва, че свръхтеглото може да доведе до повишен риск от автоимунен тиреоидит и лептинът да играе важна роля в този процес. Поради високата честота на ТН, бъдещи проучвания вероятно ще спомогнат за да се изяснят тези отношения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

През последните години се полагат много усилия за да се обясни увеличаването на честотата на автоимунни заболявания. Обсъжда се възможността комбинация от различни фактори на околната среда да насърчава тези явления. Налице

са данни за вредно въздействие на затлъстяването върху различни имунно-медиирани състояния. Затлъстяването изглежда увеличава риска от развитие на РА, МС, псориазис и псориагричен артрит, и може също така да насърчава появата на ВБЧ, 3Д тип 1 и автоимунни заболявания на щитовидната жлеза. Освен това, пациентите с наднормено тегло показват по-тежко протичане на РА, СЛЕ, ВБЧ, псориазис и ПсА и намален терапевтичният отговор при РА, ВБЧ, псориазис и ПсА. Многобройни и сложни патофизиологични процеси вероятно са ангажирани и водят до тези ефекти. В този обзор, ние се фокусираме върху ключовата роля на адипокините. Редица клинични и патофизиологични изследвания показват тяхната патогенна роля при различни заболявания, включително имунно-медиирани заболявания, най-вече чрез тяхното проинфламаторно действие. Мастната тъкан е и активен ендокринен орган, отговорен за хода на някои патологични състояния при пациенти със затлъстяване. От една страна, затлъстяването е свързано с намаляване на Treg- и B-регулаторните подгрупи, експанзия на Th17-клетките и автоантитела. Общо взето, тези механизми могат да доведат

до засягане на собствения толеранс, стимулиране на автоимунитета и последващо автоимунно заболяване. От друга страна, затлъстяването е резултат от по-силна проинфламаторна среда, в която възникват автоимунните заболявания и могат да влошат тяхното развитие и лечение. Въпреки разнообразието от литературни източници, прави впечатление наличието на различни ограничения - проучванията често са разнородни, налице са множество отклонения, свързани с недостатъчен брой пациенти, използват се ретроспективни методи, неточно се измерват мазнините в тялото и др.

В светлината на последните постижения, затлъстяването изглежда е нов компонент на сложната мозайка на автоимунната система. Необходими са допълнителни изследвания за потвърждаване на тези наблюдения и за посочване на вовлечените ефекти и патогенни механизми. Влиянието на затлъстяването трябва да се изследва и в широк спектър на автоимунни заболявания като антифосфолипиден синдром, възпалителни миопатии и ювенилен идиопатичен артрит, за които са налице някои данни (24, 63), предполагащи участието на затлъстяването и адипокините.

Библиография:

1. Ahmed, M., S. Gaffen. IL-17 in obesity and adipogenesis. - *Cytokine Growth Factor Rev*, 2012; 21(6): 449–453.
2. Ajeanov, S., M. L. Andersson, I. Hafström. Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: a long-term followup from disease onset. - *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013; 65(1): 78–87.
3. Arai, S., T. Miyazaki. Impacts of the apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) on obesity-associated inflammatory diseases. - *Semin Immunopathol*, 2013; 36(1): 3–12.
4. Blain, A., S. Cattani, L. Beaugier, et al. Crohn's disease clinical course and severity in obese patients. - *Clin Nutr*, 2002; 21(1): 51–57.
5. Brown, K., D. DeCoffe, E. Molcan, et al. Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. - *Nutrients*, 2012; 4(11): 1552–1553.
6. Bruzzone, S., F. Fruscione, S. Morando, et al. Catastrophic NAD⁺ depletion in activated T lymphocytes through Nampt inhibition reduces demyelination and disability in EAE. - *PLoS One*, 2009; 4(11): e7897.
7. Bultman, E., C. de Haar, A. van Liere-Baron, et al. Predictors of dose escalation of adalimumab in a prospective cohort of Crohn's disease patients. - *Aliment Pharmacol Ther*, 2012; 35(3): 335–341.
8. Cao, H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. - *J Endocrinol*, 2014; 220(2): 47–59.
9. Cardwell, C. R., L. C. Stene, G. Joner, et al. Birthweight and the risk of childhood-onset type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies using individual patient data. - *Diabetologia*, 2010; 53(4): 641–651.
10. Carrascosa, J. M., V. Rocamora, R. M. Fernandez-Torres, et al. Obesity and psoriasis: inflammatory nature of obesity, relationship between psoriasis and obesity, and therapeutic implications. - *Actas Dermosifiliogr*, 2014; 105(1): 31–44.
11. Carrascosa, J. M., M. Vilavella, I. Garcia-Doval, et al. Body mass index in patients with moderate-to-severe psoriasis in Spain and its impact as an independent risk factor for therapy withdrawal: results of the Biobadaderm Registry. - *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014; 28(7): 907–914.
12. Cassinotti, A., P. Sarzi-Putini, M. Fichera, et al. Immunity, autoimmunity and inflammatory bowel disease. - *Autoimmun Rev*, 2014; 13(1): 1–2.
13. Caturegli, P., A. De Remigis, N. R. Rose. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. - *Autoimmun Rev*, 2014; 13(4–5): 391–397.
14. Chan, S. S. M., R. Luben, A. Olsen, et al. Body mass index and the risk for Crohn's disease and ulcerative colitis: data from a European Prospective Cohort Study (The IBD in EPIC study). - *Am J Gastroenterol*, 2013; 108(4): 575–582.
15. Chen, X., J. Lu, J. Bao, et al. Adiponectin: a biomarker for rheumatoid arthritis? - *Cytokine Growth Factor Rev*, 2013; 24(1): 83–89.
16. Choe, J. Y., J. Bae, H. Lee, et al. Lack association of body mass index with disease activity composites of rheumatoid arthritis in Korean population: cross-sectional observation. - *Clin Rheumatol*, 2014; 33(4): 485–492.
17. Crowson, C. S., K. P. Liao, J. M. Davis, et al. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. - *Am Heart J*, 2013; 166(4): 622–628.
18. Crowson, C. S., E. L. Matteson, J. M. G. S. Davis. Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis. - *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014; 65(1): 71–77.

19. Di Minno, M. N. D., R. Peluso, S. Iervolino, et al. Weight loss and achievement of minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis starting treatment with tumour necrosis factor α blockers. - *Ann Rheum Dis*, 2014; 73(6): 1157–1162.
20. Duntas, L. H., B. Biondi. The interconnections between obesity, thyroid function, and autoimmunity: the multifold role of leptin. - *Thyroid*, 2013; 23(6): 646–653.
21. Emamgholipour, S., S. M. Eshaghi, A. Hossein-nezhad, et al. Adipocytokine profile, cytokine levels and Foxp3 expression in multiple sclerosis: a possible link to susceptibility and clinical course of disease. - *PLoS One*, 2013; 8(10): 6–8.
22. Escalante, A., R. W. Haas, I. del Rincón. Paradoxical effect of body mass index on survival in rheumatoid arthritis: role of comorbidity and systemic inflammation. - *Arch Intern Med*, 2005; 165(14): 1624–1629.
23. Fadda, S. M. H., S. M. Gamal, N. Y. Elsaid, et al. Resistin in inflammatory and degenerative rheumatologic diseases. Relationship between resistin and rheumatoid arthritis disease progression. - *Z Rheumatol*, 2013; 72(6): 594–600.
24. Filková, M., L. Senolt, J. Vencovsky. The role of resistin in inflammatory myopathies. - *Curr Rheumatol Rep*, 2013; 15(6): 336.
25. Fox, C. S., M. J. Pencina, R. B. D'Agostino, et al. Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. - *Arch Intern Med*, 2008; 168(6): 587–592.
26. Fujita, Y., T. Fujii, T. Mimori, et al. Deficient leptin signaling ameliorates systemic lupus erythematosus lesions in MRL/Mp- Fas lpr mice. - *J Immunol*, 2014; 192(3): 979–984.
27. Geyikli, I., M. Keskin, Y. Kör, et al. Increased resistin serum concentrations in patients with type 1 diabetes mellitus. - *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2013; 5(3): 189–193.
28. Harper, J. W., M. N. Sinanan, T. L. Zisman. Increased body mass index is associated with earlier time to loss of response to infliximab in patients with inflammatory bowel disease. - *Inflamm Bowel Dis*, 2013; 19(10): 2118–2124.
29. Hass, D. J., C. M. Brensinger, J. D. Lewis, et al. The impact of increased body mass index on the clinical course of Crohn's disease. - *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006; 4(4): 482–488.
30. Hedström, A. K., T. Olsson, L. Alfredsson. High body index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis men and women. - *Mult Scler J*, 2012; 18(9): 1334–1336.
31. Heimans, L., M. van den Broek, S. le Cessie, et al. Association of high body mass index with decreased treatment response to combination therapy in recent-onset rheumatoid arthritis patients. - *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013; 65(8): 1235–1242.
32. Holtmann, M. H., F. Krummenauer, C. Claas, et al. Significant differences between Crohn's disease and ulcerative colitis regarding the impact of body mass index and initial disease activity on responsiveness to azathioprine: results from a European multicenter study in 1176 patients. - *Dig Dis Sci*, 2010; 55(4): 1066–1078.
33. Hou, J. K., B. Abraham, H. El-Serag. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. - *Am J Gastroenterol*, 2011; 106(4): 563–573.
34. Iikuni, N., Q. Lam, L. Lu, et al. Leptin and inflammation. - *Curr Immunol Rev*, 2010; 4(2): 70–79.
35. Ismail, S. A., S. A. Mohamed. Serum levels of visfatin and omentin-1 in patients with psoriasis and their relation to disease severity. - *Br J Dermatol*, 2012; 167(2): 436–439.
36. Kaipiainen-Seppänen, O., H. Kautiainen. Declining trend in the incidence of rheumatoid factor-positive rheumatoid arthritis in Finland 1980–2000. - *J Rheumatol*, 2006; 33(11): 2132–2138.
37. Kirel, B., N. Doğruel, U. Korkmaz, et al. Serum leptin levels in type 1 diabetic and obese children: relation to insulin levels. - *Clin Biochem*, 2000; 33(6): 475–480.
38. Kraszula, L., A. Jasińska, M-O Eusebio, et al. Evaluation of the relationship between leptin, resistin, adiponectin and natural regulatory T cells in relapsing-remitting multiple sclerosis. - *Neurol Neurochir Pol*, 2012; 46(1): 22–28.
39. Krysiak, R., G. Handzlik-Orlik, B. Okopien. The role of adipokines in connective tissue diseases. - *Eur J Nutr*, 2012; 51(5): 513–528.
40. Kumar, S., J. Han, T. Li, et al. Obesity, waist circumference, weight change and the risk of psoriasis in US women. - *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013; 27(10): 1293–
41. Landsberg, L., L. J. Aronne, L. J. Beilin, et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment—a position paper of the The Obesity Society and The American Society of Hypertension. - *Obesity (Silver Spring)*, 2013; 21(1): 8–24.
42. Langer-gould, A., B. E. Beaber. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. - *Neurology*, 2013; 80(6): 548–552.
43. Li, L., L-L. Wu. Adiponectin and interleukin-6 in inflammation-associated disease. - *Vitam Horm*, 2012; 90: 375–395.
44. Love, T. J., Y. Zhu, Y. Zhang, et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. - *Ann Rheum Dis*, 2012; 71(8): 1273–1277.
45. Lumeng, C. N., J. L. Bodzin, A. R. Saltiel. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. - *J Clin Invest*, 2007; 117(1): 175–184.
46. Marzullo, P., A. Minocci, M. A. Tagliaferri, et al. Investigations of thyroid hormones and antibodies in obesity: leptin levels are associated with thyroid. - *J Clin Endocrinol Metab*, 2014; 95(8): 3965–3972.
47. Matarese, G., P. B. Carrieri, S. Montella, et al. Leptin as a metabolic link to multiple sclerosis. - *Nat Rev Neurol*, 2010; 6(8): 455–461.
48. Michalak-Stoma, A., A. Pietrzak, J. C. Szepietowski, et al. Cytokine network in psoriasis revisited. - *Eur Cytokine Netw*, 2011; 22(4): 160–168.
49. Mikita, J., N. Dubourdieu-Cassagno, M. S. Deloire, et al. Altered M1/M2 activation patterns of monocytes in severe relapsing experimental rat model of multiple sclerosis. Amelioration of clinical status by M2 activated monocyte administration. *Mult Scler*, 2011; 17(1): 2–15.
50. Milo, R., A. Miller. Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis. - *Autoimmun Rev*, 2014; 13(4–5): 518–524.
51. Munger, K. L., J. Bentzen, B. Laursen, et al. Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study. - *Mult Scler J*, 2013; 19(10): 1323–1329.
52. Munger, K. L., L. I. Levin, B. W. Hollis, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. - *JAMA*, 2006; 296(23): 2832–2838.
53. Ni, C., M. W. Chiu. Psoriasis and comorbidities: links and risks. - *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2014; 7: 119–132.
54. Nic Suibhne, T., T. C. Raftery, O. McMahon, et al. High prevalence of overweight and obesity in adults with Crohn's disease: associations with disease and lifestyle factors. - *J Crohns Colitis*, 2013; 7(7): 241–248.
55. Olama, S. M., M. K. Senna, M. Elarman M. Synovial/serum leptin ratio in rheumatoid arthritis: the association with activity and erosion. - *Rheumatol Int*, 2012; 32(3): 683–690.
56. Ong, K. K., D. Kuh, M. Pierce, et al. Childhood weight gain and thyroid autoimmunity at age 60–64 years: the 1946 British Birth Cohort Study. - *J Clin Endocrinol Metab*, 2014; 98(4): 1435–1442.
57. Özdemir, M., M. Yüksel, H. Gökbek, et al. Serum leptin, adiponectin, resistin and ghrelin levels in psoriatic patients treated with cyclosporin. - *J Dermatol*, 2012; 39(5): 443–448.
58. Patterson, C. C., G. G. Dahlquist, E. Gyürüs, et al. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and

- predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. - *Lancet* 2009; 373: 2027–2033.
59. Pham, M. N., H. Kolb, T. Mandrup-Poulsen, et al. Serum adipokines as biomarkers of beta-cell function in patients with type 1 diabetes: positive association with leptin and resistin and negative association with adiponectin. - *Diabetes Metab Res Rev*, 2013; 29(2): 166–170.
 60. Piccio, L., C. Cantoni, J. G. Henderson, et al. Lack of adiponectin leads to increased lymphocyte activation and increased disease severity in a mouse model of multiple sclerosis. - *Eur J Immunol*, 2013; 43(8): 2089–2100.
 61. Raychaudhuri, S. K., E. Mavarakis, S. P. Raychaudhuri. Diagnosis and classification of psoriasis. - *Autoimmun Rev*, 2014; 13(4–5): 490–495.
 62. Rizk, A., T. A. Gheita, S. Nassef, et al. The impact of obesity in systemic lupus erythematosus on disease parameters, quality of life, functional capacity and the risk of atherosclerosis. - *Int J Rheum Dis*, 2012; 15(3): 261–267.
 63. Rodrigues, C. E. M., M. B. Vendramini, C. Bueno, et al. Adipocytokines in primary antiphospholipid syndrome: potential markers of low-grade inflammation, insulin resistance and metabolic syndrome. - *Clin Exp Rheumatol*, 2012; 30(6): 871–878.
 64. Rodríguez, L. A. G., L. B. Tolosa, A. Ruigómez, et al. Rheumatoid arthritis in UK primary care: incidence and prior morbidity. - *Scand J Rheumatol*, 2009; 38(3): 173–177.
 65. Sawcer, S., R. J. M. Franklin, M. Ban. Multiple sclerosis genetics. - *Lancet Neurol*, 2014; 13(7): 700–709.
 66. Setty, A. R., G. Curhan, H. K. Choi. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. - *Arch Intern Med*, 2007; 167(15): 1670–1675.
 67. Siegmund, B., K. C. Lear-Kaul, R. Faggioni, et al. Leptin deficiency, not obesity, protects mice from Con A-induced hepatitis. - *Eur J Immunol*, 2002; 32(2): 552–560.
 68. Sitaraman, S., X. Liu, L. Charrier, et al. Colonic leptin: source of a novel proinflammatory cytokine involved in IBD. - *FASEB J*, 2004; 18(6): 696–698.
 69. Soskić, S., E. Stokić, E. R. Isenović. The relationship between vitamin D and obesity. - *Curr Med Res Opin*, 2014; 30(6): 1197–1199.
 70. Stavropoulos-kalinoglou, A., G. S. Metsios, Y. Koutedakis, et al. Obesity in rheumatoid arthritis. - *Rheumatology (Oxford)*, 2011; 50(3): 450–462.
 71. Stofkova, A. Resistin and Visfatin: regulators of insulin sensitivity inflammation and immunity. - *Endocr Regul*, 2010; 44(1): 25–36.
 72. Torres, T., J. M. Alexandre, D. Mendonça, et al. Levels of physical activity in patients with severe psoriasis: a cross-sectional questionnaire study. - *Am J Clin Dermatol*, 2014; 15(2): 129–135.
 73. Tuzun, A., A. Uygun, Z. Yesilova, et al. Leptin levels in the acute stage of ulcerative colitis. - *J Gastroenterol Hepatol*, 2004; 19(4): 429–432.
 74. Vadacca, M., D. Margiotta, A. Rigon, et al. Adipokines and systemic lupus erythematosus: relationship with metabolic syndrome and cardiovascular disease risk factors. - *J Rheumatol*, 2009; 36(2): 295–297.
 75. Valentini, L., E. K. Wirth, U. Schweizer, et al. Circulating adipokines and the protective effects of hyperinsulinemia in inflammatory bowel disease. - *Nutrition*, 2009; 25(2): 172–181.
 76. Wang, S., S. E. Baidoo, Y. Liu, et al. T cell-derived leptin contributes to increased frequency of T helper type 17 cells in female patients with Hashimoto's thyroiditis. - *Clin Exp Immunol*, 2012; 171(1): 63–68.
 77. Wilkin, T. J. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between Type I and Type II diabetes. - *Diabetologia*, 2001; 44(7): 914–922.
 78. Winer, S., G. Paltser, Y. Chan, et al. Obesity predisposes to Th17 bias. - *Eur J Immunol*, 2009; 39(9): 2629–2635.
 79. World Health Organization. Overweight/obesity: overweight by country. - *Global Health Observatory Data Repository*, 2008 2013; 2013.
 80. Xue, K., H. Liu, Q. Jian, et al. Leptin induces secretion of pro-inflammatory cytokines by human keratinocytes in vitro—a possible reason for increased severity of psoriasis in patients with a high body mass index. - *Exp Dermatol*, 2013; 22(6): 406–410.
 81. Xue, Y., L. Jiang, Q. Cheng, et al. Adipokines in psoriatic arthritis patients: the correlations with osteoclast precursors and bone erosions. - *PLoS One*, 2012; 7(10): 1–11.
 82. Zhu, K.-J., C. Zhang, M. Li, et al. Leptin levels in patients with psoriasis: a meta-analysis. - *Clin Exp Dermatol*, 2013; 38(5): 478–483.

Адрес за кореспонденция:*Даниела Монова***e-mail:** *dmonova@abv.bg*.**Address correspondence:***Daniela Monova***E-mail:** *dmonova@abv.bg*.

СЪРДЕЧНО-СЪДОВ ПРОФИЛ НА ХЕМОДИАЛИЗИРАНИЯ ПАЦИЕНТ

Т. Великов¹, Е. Кинова¹, Г. Михайлов², А. Гудев¹

¹ Клиника по кардиология, УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“ - София

² Клиника по хемодиализа, УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“ - София

Резюме

Редуцираната бъбречна функция представлява основен предиктор за ускорено сърдечно-съдово стареене, независимо от възрастта. Растящата популация хемодиализирани пациенти се характеризира с повишена смъртност, като близо 50% от смъртните случаи се дължат на сърдечно-съдови усложнения. Хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) се разглежда като независим рисков фактор за нежелани събития дори в предиализните стадии. Ефектите върху сърцето и съдовете се определят от специфични патофизиологични процеси в условията на уремия. В резултат се формира специфична уремична кардиомиопатия, която се характеризира от изразена миокардна хипертрофия и фиброза, както и съдови дисрегулации. Тези структурни и функционални промени улесняват развитието на сърдечно-съдови усложнения. Към момента терапевтичната стратегия се базира основно на експертни мнения, тъй като повечето рандомизирани проучвания изключват тези пациенти. Затова липсва изграден цялостен подход за редукция на неблагоприятните сърдечно-съдови събития.

Ключови думи: хронично бъбречно заболяване, хемодиализа, уремична кардиомиопатия, сърдечно-съдови усложнения

CARDIOVASCULAR PROFILE OF HEMODIALYSIS PATIENT

T. Velikov¹, E. Kinova¹, G. Mihaylov², A. Gudev¹

¹ Department of Cardiology, University Hospital "Queen Joanna – ISUL" - Sofia

² Department of Hemodialysis, University Hospital "Queen Joanna – ISUL" - Sofia

Abstract

Reduced kidney function is a major predictor of accelerated cardiovascular aging, regardless of patient's age. The growing population requiring hemodialysis is characterized by increased mortality, as in almost 50% of cases cardiovascular complications are the main cause. Chronic kidney disease (CKD) is considered an independent risk factor for cardiovascular events even in pre-dialysis stages. The uremia tends to affect the heart through various pathophysiologic processes. As a result, a specific uremic cardiomyopathy develops, characterized by a marked myocardial hypertrophy and fibrosis, as well as vascular dysregulations. These structural and functional changes facilitate the development of cardiovascular complications. Currently, the therapeutic strategy is based primarily on expert consensus documents, as most randomized studies exclude these patients. Thus, there is no comprehensive approach to reducing the adverse cardiovascular events.

Key words: chronic kidney disease, hemodialysis, uremic cardiomyopathy, cardiovascular complications

УВОД

Преди почти четири века английският лекар Т. Sydenham (1624-89 г.) отбелязва, че „човек е толкова стар, колкото са неговите артерии“. От всички обичайни заболявания, уремията води до най-осезаемо разминаване между биологичната и хронологичната възраст. Намаляването на бъбречната функция, независимо от възрастта на пациента, е основният двигател на сърдечно-съдовото стареене. Когато бъбреците са неспособни да отделят вода и отпадъчни продукти, сърцето и съдовата система са изложени на токсини, които допринасят за ускорено стареене. Вторичните ендокринни нарушения, предизвикващи анемия и хиперпаратироидизъм, също спомагат за ускоряването на този процес. Усъвършенстването на диализните технологии е подобрило преживяемостта на тези пациенти чрез повлияване на патофизиологичните процеси при терминален стадий на хронично бъбречно заболяване (ТСХБЗ). Въпреки това все още съществуват нерешени проблеми, обуславящи негативния ефект върху сърдечно-съдовата система. Диализата отстранява само една малка част от уремичните токсини, а свързаните с нея медикаменти и процедури обуславят интрадиализната хипотония и симпатиковата свръхактивност. Проучвания върху естеството на уремичните кардиални и съдови промени, ще помогнат разработването на нови методи за лечение на пациенти на диализа, което да подобри сърдечно-съдовите интервенции върху процеса на ускорено стареене като цяло (23).

Счита се, че в световен мащаб има повече от 3 милиона пациенти с ТСХБЗ, като при 2/3 от тях се провежда хемодиализа. Въпреки че тя е животоспасяващо лечение, тези пациенти са с повишена смъртност, като близо 50% от смъртните случаи се дължат на сърдечно-съдови усложнения (3, 14). Голяма част от пациентите с ХБЗ развиват сърдечно-съдово заболяване още преди да са достигнали до стадий на бъбречно-заместващо лечение (1). В сравнение с общата популация, сърдечно-съдовата смъртност при пациенти, започващи диализа, е 8,8 пъти по-висока, а сърдечно-съдовите заболявания са до три пъти по-чести, отколкото при други групи с висок риск, например при пациенти с диабет. Калцирането на коронарните артерии е по-често и прогресивно при млади пациенти на хемодиализа (23). В допълнение, сърдечни-

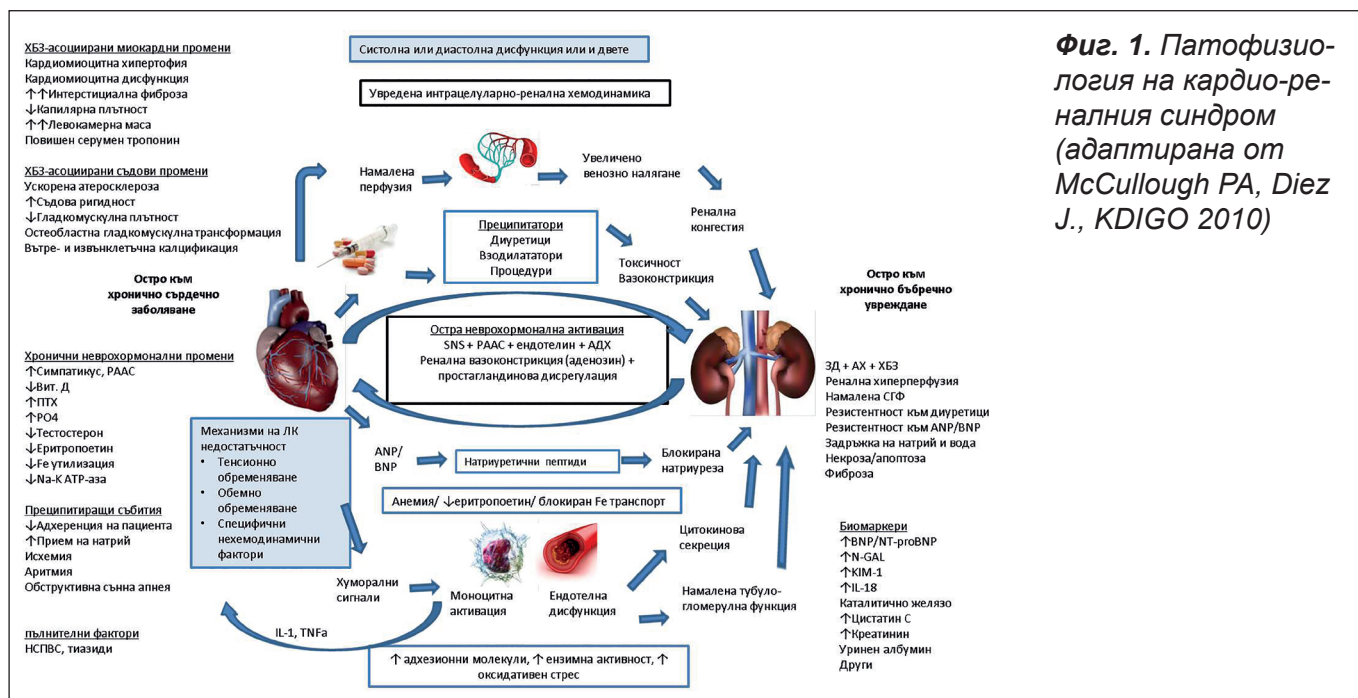
те и съдовите болести при пациенти с ХБЗ са различни по отношение на протичане, лечение и прогноза в сравнение с общата популация и изискват по-комплексен подход (1). В процес на проучване са фармакологични агенти за лечение на съдовите заболявания и нарушенията в минералния метаболизъм на костите. Малко на брой стратегии за кардиопротективна диализа са тествани в малки нерандомизирани проучвания. Поради тази причина продължителността, честотата или хемодиалтизацията в момента се определят от индивидуалните случаи въз основа на поносимостта или наличните ресурси. Рандомизирани многоцентрови проучвания, изследващи прагматични подходи за подобряване на сърдечно-съдовата прогноза, към момента не са предприети в необходимия мащаб (23).

УРЕМИЯ И СЪРЦЕ

Взаимодействието между бъбреците и сърцето е комплексно и двупосочно и е известно като кардиоренален синдром (1, 3). Наличието на ХБЗ определя специфични сърдечно-съдови патологични промени. (фиг. 1)

Хиперволемия

Интересното е, че артериалното налягане и водният баланс са отлично контролирани в началото на ерата на хемодиализа. През 60-те и началото на 70-те години на XX в., лечението на хипертонията се основавало на постепенно намаляване на извънклетъчния обем чрез ултрафилтрация по време на по-продължителна хемодиализа, диета с ограничен прием на сол, и относително ниска концентрация на натрий в диализата. Успеваемостта на контрола на артериалното налягане без антихипертензивни медикаменти е била около 90%. За съжаление, в днешно време, контролът на артериалното налягане и обема изглежда неуспешен. Налице е неоспорима връзка между извънклетъчния обем и натриевия баланс. Повишен прием на сол води до неизбежна жажда, което впоследствие повишава водния прием и увеличава извънклетъчния обем. Бъбречно заболяване намалява капацитета за натриева екскреция, което води до повишена чувствителност по отношение на натрия и водна задръжка. Нарастването на извънклетъчния обем (и по този начин на обема на кръвта) води до увеличаване на сърдечния дебит, което в крайна сметка предизвиква повишаване на артериалното налягане. Увеличената тъканна перфу-



зия вследствие нарастания сърдечен дебит се регулира чрез вазоконстрикция, по механизъм, наречен авторегулация. Увеличението на общото периферно съпротивление от вазоконстрикцията допълнително ескалира артериалното налягане. Koortmans и сътр. установяват увеличение на извънклетъчния обем, обема кръв и артериалното налягане, както и редуция в активността на плазмения ренин след обременяване със сол при пациенти с различен стадий на ХБЗ. Въпреки че секрецията на ренин не е напълно прекратена в нефункциониращия бъбрек, а понякога може да бъде неъответстващо висока, влиянието на ренин-ангиотензиновата система изглежда тривиално при пациенти на хемодиализа в условията на хиперхидратация. В сравнение със здрави контроли, активността на симпатикуса, периферното съдово съпротивление и средното артериално налягане са по-високи при пациентите на хемодиализа, които не са били подложени на двустранна нефректомия. Въпреки това, Vertes и сътр. показват, че артериалното налягане се нормализира в 88% след редуция на извънклетъчния обем. Текущата практика показва, че широкото използване на ACE/ARB, β -блокери и CCB не осигурява успешен контрол на артериалното налягане, колкото извънклетъчната редуция на течности чрез ултрафилтрация. Тези резултати предполагат, че основната причина за високо кръвно налягане при пациенти на хемодиализа е

обемно обременяване. Повишената симпатикова активност, ренинова активност, поотделно или в комбинация могат да бъдат фактори при малка част от пациентите с хипертония, подложени на хемодиализа (14).

Артерио-венозна фистула

Осигуряването на съдов достъп е определящо за провеждане на хемодиализа. Нативната артериовенозна фистула е приета като приоритетен достъп при повечето пациенти поради по-добрата прогноза в сравнение с артерио-венозния графт и централния венозен катетър (17). Въпреки това, създаването ѝ има редица неблагоприятни хемодинамични последици, както в краткосрочен план, така и впоследствие. Веднага след създаването на артерио-венозна фистула се увеличава сърдечният дебит, което се постига предимно чрез намаляване на системното съдово съпротивление, повишаване на миокардния контрактилитет и увеличаване на ударния обем и сърдечната честота. През следващата седмица циркулиращият обем кръв се увеличава във връзка с повишаването на ANP и BNP. Тези промени са свързани в началото с нарастване на левокамерните налягания на пълнене с потенциал за ефект върху размерите и функциите на сърдечните кухини. За поддържане на достатъчна системна перфузия, сърдечният дебит трябва да се увеличи пропорционално, с резултат по-дългосрочни последици за сърдечно-съ-

довата структура и функция (7). Той се модулира чрез няколко механизма, а именно: симпатиковата свръхактивност, неврохормонални промени и повишен кръвен обем. Увеличеното венозно връщане и повишеният сърдечния дебит водят до прогресиращи дилатация и хипертрофия на лявата камера и кондуитните съдове, както и условие за развитие на обемно обусловената пулмонална хипертония. С течение на времето се увеличава рискът от развитие на сърдечна недостатъчност (11).

Електролитни нарушения

Бързата промяна в концентрацията на извънклетъчните електролити по време на диализната сесия води до вторична промяна в електролитното равновесие между вътреклетъчната и извънклетъчната среда, която зависи от електрохимичния градиент. В резултат клетъчната мембранна поляризация и стабилност могат да бъдат засегнати. Данни от проследявания на пациенти, при които са използвани разтвори с концентрация на калия от 0 ммол/л или 1 ммол/л, показват значителен риск за сърдечен арест - 17.1%, в сравнение с 8,8% в контролната група. Наблюдаваните събития са по-чести по време на диализните процедури, проведени в понеделник, спрямо тези в сряда ($P=0.001$) и петък ($P=0.004$). Въпреки че механизмът за това наблюдение не е проучен, това може да се дължи на повишената концентрация на калия или хиперволемията. Освен това, по време на хемодиализа, комплексни аритмии са регистрирани по-често по време на и след процедурата при пациенти, при които се наблюдава редукция на калия в сравнение с лицата, при които са поддържани константни нива. Калциевата хомеостаза и хипокалциемията, след хемодиализа, корелират с удължаване на коригирания QT-интервал и внезапната сърдечна смърт. В едно малко проучване с 31 пациенти на хемодиализа, въпреки че серумните нива на магнезия намаляват след процедурата, хипомагнезиемията не корелира с промени в QTc-интервала (19).

Нарушения на минералния метаболизъм на костите

В началните стадии на ХБЗ влошената бъбречна функция води до спад в нивата на Klotho (кофактор за действието на FGF-23, но и фосфатурик) и нарушена фосфорна (P) екскреция, но нивата на серумния P се поддържат в нормални граници чрез възходяща регулация

на FGF-23 от костите и паратхормон (ПТХ) от парацитовидните жлези. По-нататъшното влошаване на бъбречната функция води до дефицит на 1,25-дихидроксивитамин Д, дължащо се на намалената активност на 1-алфа хидроксилазата в бъбреците, както и на повишените серумни нива на FGF-23 (директен инхибитор на 1- α хидроксилаза). Ниските нива на 1,25-дихидроксивитамин Д определят начална хипокалциемия, която заедно с хиперфосфатемията, представляват мощен стимул за секреция на ПТХ и като последица - хиперпаратиреоидизъм и костно ремоделиране. Продължаващото влошаване в бъбречната функция в крайна сметка взема връх над протективните механизми (ПТХ, FGF-23 и Klotho). Недостигът на витамин Д и вторичният хиперпаратиреоидизъм се лекуват с витамин Д-рецепторни агонисти, които стимулират абсорбцията на калций и фосфор в червата, водещо до преходни хиперкалциемични епизоди. Освен това, фосфор-свързващите калциеви препарати, обикновено използвани за лечение на хиперфосфатемията, допълнително увеличават калциевото обременяване при тези индивиди. Последни открития сочат, че повишените нива на калция и фосфора имат преки последици върху съдовите гладкомускулни клетки, като промотират съдовата калцификация. Фосфорът оказва влияние чрез стимулиране на остеогенна/хондрогенна диференциация, докато калций стимулира апоптоза на гладко-мускулните клетки и освобождаването на лизозомални ензими, загуба на инхибитори, деградация на извънклетъчния матрикс. Повишеният серумен фосфор е признат като основен рисков фактор за сърдечно-съдови събития при ХБЗ и в общата популация. Смъртността при пациенти с ТСБЗ е силно обвързана с нива на фосфора $> 5,5$ мг/дл. Но също така, относително малки повишавания на серумния P в горните граници на нормалния диапазон (3.5-4.5 mg/dl) са асоциирани с повишен риск от сърдечно-съдова и общата смъртност при пациенти с ХБЗ. Натрупаните доказателства определят повишеният серумен калций, както и повишеното $\text{Ca} \times \text{P}$ произведение като ключови за съдовото калциране. Проучвания върху фосфат-свързващи медикаменти, без наличието на калций, показват редукция на съдовото калциране, без категорични данни за влияние върху смърт-

ността при пациенти на диализа. Въпреки че в началото FGF-23 и Klotho са от ключово значение за регулацията на калциево-фосфорната хомеостаза, продължителното излагане на гладкомускулните клетки на повишени нива на FGF-23 или намалени нива на Klotho може потенциира процеса на калцификация. В допълнение, няколко инхибитора на калцификацията са нарушена регулация при пациенти с ХБЗ. Матриксният Gla протеин, фетуин-А, и пирофосфат, локално или системно, предотвратяват на образуването на калциево-фосфатни кристали в съдовете (20). Като ниските стойности на серумния фетуин-А в редица проучвания се определят за независим предиктор за обща и сърдечно-съдовата смъртност при пациенти на хемодиализа (22).

Анемичен синдром

Тъканната оксигенация е най-основната от физиологичните нужди и функция на сърдечно-съдовата и хемопоеичната системи. Това е било известно още през деветнадесети век, когато Bright отбелязва, че анемията е характерна проява на ХБЗ и Meischer предполага, че производството на червени кръвни клетки от костния мозък може да се индуцира от хипоксия. Анемията води до няколко нехемодинамични и хемодинамични адаптации, за да поддържа адекватна оксигенация. Нехемодинамичните адаптации включват увеличаване на производството на еритропоетин и на интраеритроцитните концентрации на 2,3-diphosphoglycerate. Хемодинамичните адаптации включват състояние на повишен сърдечен дебит чрез повишаване на преднатоварването, понижаване на периферното съдово съпротивление и съответно на следнатоварването. Това води до начална левокамерна дилатация и повишен ЛК стрес, което инициира камерно ремоделиране и хипертрофия чрез увеличаване масата на съществуващите миофибрили и преориентиране на саркомерите. Макар че тези промени са потенциално обратими при здрав индивид, в условията на уремия няколко патологични процеса предотвратяват обратимостта с течение на времето. Хиперволемиата, хипертонията, активирания ренин-ангиотензинова система, възпалението, хиперпаратироидизмът и захарният диабет допринасят за миокардната фиброза и хипертрофия, отлагането на калций, артериосклероза и ускорена атеросклероза. На клетъчно ниво хипоксичните последствия от

анемията не са ограничени до аденозин трифосфатното изчерпване, но и освобождаване на реактивни кислородни радикали и инхибиране на ендотелна NO синтаза, което води до ендотелна дисфункция и съдово увреждане (16).

Хипоеритропоетинемията е документирано следствие от уремията. В допълнение на намалената продукция на еритропоетин, се наблюдава и резистентност при пациенти с ХБЗ в резултат на производството на възпалителни цитокини, като IL-6 и TNF α . Скорошно откритие е, че еритропоетиновият рецептор също се експресира върху нехематопоеични тъкани, включително неврони, ретинални клетки, гладкомускулни клетки, ендотелни клетки и кардиомиоцитите, подчертава ролята на еритропоетина извън еритропоезата. След демонстриране на протективния му ефект при исхемично мозъчно увреждане са проведени експериментални и клинични проучвания с ефект и върху сърдечната функция. Механизмите в основата на кардиопротективен ефект на еритропоетина все още не са напълно изяснени. Подобренията на сърдечна функция може да се обясни отчасти чрез увеличената еритропоеза, тъй като стимулираната продукция на червени кръвни клетки увеличава доставянето на кислород в миокарда и подобрява функцията. Въпреки това, еритропоетинът упражнява антиапоптотични ефекти върху ех vivo сърца и изолирани кардиомиоцити. Освен това, хроничното приложение на ниски дози-хормон подобрява функцията и растежа на капилярите в експериментален модел на пост-МИ сърдечна недостатъчност, без съпътстващо увеличение на хематокрита (21).

Системно възпаление

При пациентите с ХБЗ е характерно състояние на постоянно нискостепенно възпаление. Концентрацията на про- и антиинфламаторни цитокини е неколккратно повишено, дължащо се едновременно на понижения клиърънс и увеличената продукция. Някои допълнителни фактори като диализната мембрана, съпътстващите заболявания, диетата, допринасят за това състояние. Много проучвания определят CRP, IL-6, пентраксин-3, S-албумин и броя на левкоцитите като независими предиктори за смъртност при пациентите с ХБЗ. Въпреки че С-реактивният протеин отразява системно възпаление и предсказва СС смъртност, той не спомага за съдовото засягане. IL-6-генният полиморфизъм е важен генетичен

фактор за прежедевремна КСБ. Самият фактор допринася за съдовата калцификация, оксидативния стрес и ендотелната дисфункция. Проучване на Liu et al. показва, че при носители на два единични нуклеотидни полиморфизма за IL-6 и TNF- β многократно се увеличава риска за ССЗ и СС смъртност. При пациентите с ХБЗ се наблюдава понижено количество на негативния острофазов реактант фетуин-А, което се асоциира с повишен сърдечно-съдов риск и смъртност (6).

Оксидативен стрес

Оксидативният стрес се дължи на нарушения баланс между повишената продукция на оксиданти и защитните антиоксидантни механизми. Генерирането на оксидирани частици е част от физиологичните механизми на възпаление и регенерация, но в патологична ситуация допринася за клетъчната и тъканната увреда. При ХБЗ се наблюдават: дефицит на антиоксидантни механизми, като намалено количество витамин С, повишен оксидиран витамин С, намалено количество интрацелуларен витамин Е, намалени селенови концентрации, дефицит на глутатионовата система. В общата популация повишения оксидативен стрес предразполага към КСБ. Скорешни проучвания показват подобни резултати при пациенти с ХБЗ. Серумните anti-oxLDL антитела са независим предиктор за СС смъртност. Подобни са и резултатите при изследване на продуктите на напреднала оксидация на протеините, които се свързват и с каротидна атеросклероза при пациенти на хемодиализа (8). Други фактори на оксидативен стрес, водещи до атеросклероза и КСБ, са малонилдиалдехид и плазмалоген. Предполаган механизъм за образуване на свободни радикали е наличието на свободно йонизирано желязо, което катализира реакцията на образуване на хидроксилни радикали от супероксидния анион (18).

Симпатикусова свръхактивност

Епидемиологични проучвания показват, че пошената активност на симпатиковата нервна система представлява независим рисков фактор за СС смъртност при пациенти с ХБЗ. Един от механизмите се опосредства от α -адренергичната вазоконстрикция, водеща до повишено периферно съдово съпротивление. Проучванията показват, че активизирането на симпатикуса само по себе си е свързано с прогресирането до краен стадий на сърдечното, съдовото и бъбречното засягане. Тази свръхактивност е директно корелационна

с развитието и прогресията на сърдечна недостатъчност. Животински модели с инфузия на нореинефрин показват зависимост между активността на симпатикуса и левокамерната маса, което е независимо от артериалното налягане. В допълнение, повишената активност на симпатикуса има проинфламаторни и профибротични ефекти върху съдовете, повишава оксидативния стрес, има проаритмогенни ефекти и допринася за инсулиновата резистентност. На съдово ниво се наблюдава структурно ремоделиране и хипертрофия, както и функционално намалена еластичност. Въздействието върху бъбрека е свързано с повишаване на реновасалния тонус и активиране на РААС с потенциране на натриевата реабсорбция, което води до нарастване на количеството екстрацелуларна течност. По този начин повишената активност води до прогресия и на ХБЗ (15).

СТРУКТУРНИ ИЗМЕНЕНИЯ В УРЕМИЧНОТО СЪРЦЕ

При изследването на пациенти с ХБЗ обикновено се установяват няколко често срещани СС изменения – левокамерна хипертрофия (ЛКХ), ЛК дилатация, систолна и диастолна дисфункция. Данни от епидемиологични проучвания и изследвания, използващи магнитен резонанс, предполагат, че основната проява на уремичната кардиомиопатия е ЛКХ. Въпреки че различни, припокриващи се, и дори объркващи термини се използват за описание на това състояние, уремичната кардиомиопатия се дефинира като патологична миокардна хипертрофия, която отразява влиянието на нарушена бъбречна функция върху сърцето (4).

Левокамерна хипертрофия

ЛКХ е най-честият адаптивен механизъм при ХБЗ, като се среща в до 75% от пациентите на хемодиализа. Тя се среща и в по-ранните стадии на ХБЗ и представлява независим предиктор за нежелани събития. Нейната регресия е свързана с намален риск от ССЗ и подобряване на преживяемостта на уремичните пациенти. ЛКХ е адаптивен отговор на различни физиологични и патологични промени. Уголемяването на отделните кардиомиоцити нормализира ЛК стрес и позволява поддържане на нормалната систолна функция. Въпреки това, съществуват доказателства, че хипертрофизиралите сърца са по-податливи на увреда и ЛК-дисфункция. Натрупането

ните данни от епидемиологични проучвания показват, че ЛКХ всъщност може да инициира каскада от патологични промени, които в крайна сметка да доведат до сърдечна недостатъчност. Първоначално хипертрофията е от полза, но с прогресията ѝ се пръвръща от адаптивен в лимитиращ процес, и в този смисъл „маладаптивен“, като по този начин допринася за влошаването на сърдечната функция. ЛКХ може да се класифицира в два отделни фенотипа: ексцентричен и концентричен. В проспективно проучване, Parfrey и сътр. откриват, че концентричната ЛКХ присъства в 40%, а ексцентричната при 28% от пациентите, които започват хемодиализно лечение, произтичащи от обременяването по налягане и обем. Хипертрофията сама по себе си е свързана с клетъчно ремоделиране с доказателства за нарушена доставка на енергия. Експериментални модели ни показват намаляване на окислението на мастни киселини и пренасочване към утилизацията на глюкоза, което е свързано с реекспресията на фетални гени. Плодът разчита предимно на глюкоза за производство на АТФ, докато след раждането се промотира оксидацията на мастните киселини като основен енергоизточник с развитие на митохондриите и експресията на регулаторен фактор PPAR α (peroxisome proliferator-activated receptor α). При хипертрофия експресията на PPAR α е намалена, което е свързано с намаляване на експресията на ензими от мастната оксидация, като карнитин палмитоил трансфераза-1 и ацил-CoA дехидрогеназа на средните вериги. Въпреки че изместването към утилизацията на глюкозата може първоначално да бъде полезно от гледна точка на окислението, в дългосрочен план тази промяна в метаболитния профил може потенциално да доведе до усложнения като натрупване на липиди и изчерпване на енергийните запаси. Конкретно, натрупването на мастни компоненти, поради намаленото им окисление, води до промяна в отношението ацетил КоА/КоА. Това инхибира ензима пируват дехидрогеназа, скорост-лимитиращ етап в цикъла на Кребс, което води до ограничен капацитет за използването, както на мастни киселини, така и на глюкоза (21).

Капилярни аномалии

При проведени експериментални и клинични проучвания е показано, че капилярният растеж в уремичното сърце не може да върви паралелно

с миоцитната хипертрофия. Редукцията на отношението капиляр/миоцит не се наблюдава при изследвания на хипертонични експериментални модели, което предполага, че тази характеристика е специфична за уремичната кардиомиопатия. Намаляването на капилярната плътност води до по-голямо разстояние на дифузия от капиляра до центъра на кардиомиоцита, което прави миокарда по-податлив на исхемично увреждане. Това твърдение е подкрепено от експериментални изследвания, показващи по-голям размер на инфаркта след исхемия при плъхове със субтотална нефректомия (23). Намалената доставка на кислород до миоцита може да компрометира митохондриалната функция със загуба на мембранен потенциал и намален синтез на АТФ, което може потенциално да допринесе за неспособността на уремичното сърце да се адаптира към хемодинамични промени. Освен това, загубата на целостта на митохондриалната мембрана иницира апоптотичната каскада, която в крайна сметка води до влошаване на камерната функция и на свой ред - прогресия до сърдечна недостатъчност (21).

Фиброза

Друга патологична характеристика на ХБЗ е миокардната фиброза. Експериментални модели и аутопсични проучвания разкриват наличието на обширна реактивна интерстициална фиброза в уремичното сърце. Изследвания с използването на 5/6 нефректомични модели демонстрират, че уремията усилва активирането и пролиферацията на фибробластите в миокардния интерсициум. В сравнение - фиброзата, установена при пациенти с ХБЗ, е значително по-изразена, отколкото в неуремични контроли с хипертония. В експерименталното си проучване Amap и сътр. показват, че миокардната фиброза, развила се по време на ХБЗ, е независима от артериалното налягане и ЛКХ. Наличието на миокардна фиброза допринася за прогресията на „маладаптивна“ ЛКХ с патофизиологични последствия като повишена ригидност на ЛК и склонност към камерни аритмии. В допълнение, отлагането на колагеновите фибри между капиляри и миоцити може да допринесе за кислородния недостиг и по-нататъшно повишаване на чувствителността на миокарда към исхемично увреждане. Комбинацията от интерстициалната фиброза и намалената капилярна плътност създава несъответствие между доставката и нуждата от кислород, като по този начин

намалява толеранса към исхемия. В подкрепа на това, клинични проучвания показват, че пациентите с ХБЗ са с повишен риск от смърт след остър миокарден инфаркт (21).

Атеросклероза

Морфологичните характеристики на атерома при пациенти с ХБЗ са различни и включват повишено калциране на плаката и повишена дебелина на интимата и медиата. Разпространението на атеросклерозата при ХБЗ е дифузно, въпреки че не е ясно дали това е пряк резултат от самата бъбречната дисфункция или в комбинация със съпътстващи рискови фактори като високо артериално налягане, диабет и хронично състояние на възпаление. В едно скорошно канадско проучване, в сравнение с референтната контролна група коригираният относителен риск за миокарден инфаркт е 1.4 при пациенти с недиабетна ХБЗ и 2.7 при диабетици в стадии 3 и 4, в сравнение с 2.0 за пациенти само с диабет и 3.8 при преживял миокарден инфаркт. При наличието на тежка протеинурия относителният риск за миокарден инфаркт при недиабетно ХБЗ се изравнява с този при пациенти с диабет. Налице е също така повишено разпространение на периферната и мозъчно-съдовата болест при ХБЗ според данни от регистър в САЩ, въпреки че тези данни не са сравнявани при коморбидни състояния като диабет и хипертония, асоциирани с формирането на атерома поотделно. Неблагоприятното взаимодействие между ХБЗ и големи атеросклеротични събития се потвърждава от факта, че прогнозата след остър коронарен синдром и инсулт е много по-лоша при тези пациенти, отколкото в общата популация. При миокарден инфаркт с ST-елевация, третиран с първична ангиопластика за пациентите на хемодиализа, се установява смъртност от около 60%, от които сърдечна смърт 41% през първата година (13).

СЪДОВИ ПРОМЕНИ

Атеросклероза и артериосклероза

При здрави индивиди сърдечната функция е във физиологичен синхрон с артериалната функция, за да се осигури максимална работата и ефективност на сърцето. Изследването на артериалната система на пациенти с ХБЗ, показва две различни, но припокриващи патологии - атеросклероза и артериосклероза. Докато атеросклерозата е заболяване основно на интимата, неравномерно разпределена под формата на петна предимно в кондуитните среднокалибре-

ни артерии, артериосклероза е дифузно заболяване на медиата, което води до повишаване на артериалната ригидност. Артериосклерозата се характеризира с уплътняване и калцификация на медиалния слой на артериите, което представлява отличителен белег на съдовата болест при ХБЗ. Медиалната калцификация е концентрична и не навлиза в лумена, освен при съпътстваща атеросклероза. Повишеното съдържание на колаген, хиперплазията и хипертрофията на съдовите гладкомускулни клетки предизвиква удебеляване на съдовата стена, което в комбинация с калцификацията води до увеличаване на съдовата ригидност. Въпреки установената асоциация с атеросклерозата, последните проучвания не доказват значението на традиционни атеросклеротични рискови фактори за развитието на артериосклерозата, което показва, че алтернативни фактори участват в този процес. Със сигурност се открива известно припокриване, тъй като е установено, че ендотелната дисфункция и намалената NO-бионаличност допринасят за артериална ригидност. Повишена съдова ригидност се асоциира с повишена заболеваемост от ССЗ при пациенти с ХБЗ. Установена е силна връзка по отношение на смъртността при ТСБЗ, доказано преди повече от 10 години от Лондон и сътр. Процесът започва в раните стадии на ХБЗ, като прогностичната стойност в тази група остава недоказана. Патофизиологичните ефекти на артериосклерозата и съдовото ремоделиране се разбират най-добре чрез оценяване на нормалната функция на аортата и големите артерии. Тяхната основна задача е да доставят кръв в тялото и да ограничат осцилаторните колебания в АН, резултат от ЛК-изтласкване. Еластичността на артериалната система гарантира достигането на почти постоянен поток до повечето тъкани, без излагане на пиковото систолично налягане. Този механизъм е толкова ефективен, че почти не се наблюдава спад в средното периферно артериално налягане, в сравнение с възходящата аорта. Загубата на еластичност води до по-ригидна аорта, която в по-малка степен е в състояние да регулира промените в налягането, с последващо по-голямо увеличение на систолното налягане и по-високо пулсово налягане. Счита се че, причината за повишеното систолно налягане при повишена артериалната ригидност се дължи на по-ранното връщане на отразените вълни от дисталните артериални клончета. При

здрави еластични артерии, се смята, че отразените вълни се връщат във възходящата аорта по време на диастола, усилвайки диастолното налягане и коронарния кръвоток. В напреднала възраст и при по-ригидни артерии се счита, че отразените вълни се връщат по-рано в систола, увеличавайки ЛК-следнатоварване и усилвайки систолното и пулсовото налягане. Алтернативно обяснение с по-голяма физиологична точност представлява ефектът на „въздушните камери“. Независимо от подлежащия механизъм, увеличаването на артериалната ригидност и редукцията в съдовата еластичност излага миокарда, мозъка и бъбреците на високи пикови налягания и по-големи колебания в налягането, които водят до миокардни, церебрални и бъбречни микросъдови увреди и повишен риск от големи и сериозни нежелани събития. Докато високото систолично налягане увеличава ЛК-следнатоварване, по-ниското диастолно налягане намалява коронарната перфузия с последваща исхемия и повишена зависимост от систолната коронарна перфузия (13).

СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ УСЛОЖНЕНИЯ

Първоначално се счита, че сърдечно-съдовата смъртност при пациенти на хемодиализа се дължи на ускорена коронарна атеросклероза. Въпреки това, проучванията показват, че в повече от половината от тези случаи причина се оказват сърдечни аритмии или остра сърдечна недостатъчност, и по-малко от една четвърт от тях се дължат на миокарден инфаркт (23).

Сърдечна недостатъчност

ХБЗ излага сърцето на три основни механизми, които улесняват развитието на кардиомиопатия и индуцират сърдечна недостатъчност: тензионно обременяване, обемно обременяване и ХБЗ-обусловени нехемодинамични фактори. Тензионното обременяване до голяма степен се дължи на повишеното следнатоварване вследствие на дългогодишната хипертония и повишената съдова ригидност. Повишеният левокамерен стрес (от тензионно и обемно обременяване) отключва промени в структурата и функциите на миокарда, като този процес се потенцира от уремия-обусловени патологични процеси. ЛКХ прогресира още в преддиализните стадии с оформяне на диастолна дисфункция. Извън хемодинамичните фактори патологичноактивираната ренин-ангиотензиновата система, оксидативен

стрес, възпаление и стимулиране на прохипертрофични и профибротични фактори (кардиотрофин-1, галектин-3, TGF- β , FGF-23) допринасят за усилване на структурните и функционални промени. Блокирането от буфадиенолидите, предимно на $\alpha 1$ изоформата на $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, води до увеличаване на обема и хипертония.

ЛК диастолна дисфункция се открива често сред пациентите с ХБЗ и увеличава риска от сърдечна недостаъчност и повишена СС смъртност. Тя може да се появи и в преддиализните стадии, дори при отсъствие на ЛК хипертрофия. Миокардната фиброза се дължи на дисбаланса между увеличавания синтез на колаген и непромененото му или дори подтиснато му разграждане. При пациенти с ХБЗ, фиброзата в комбинация с хипертрофията са определящи за повишените ЛК ригидност и ЛК стрес, повишеното налягане на диастолно пълнене и нарушенията в коронарната перфузия, което предразполага към развитие на диастолна дисфункция и сърдечна недостаъчност със запазена фракция на изтласкване (9).

При пациенти с ХБЗ наличието на фиброза, миоцит/капилярно несъответствие, в комбинация с анемичния синдром води до исхемия на кардиомиоцитите, което се потенцира при наличие на коронарна атеросклероза. Този процес, в допълнение на загубата на антиапоптотични сигнали, води до загуба на контрактилни елементи и систолна дисфункция. Специфичен проблем представлява и интрадиализната хипотония, която води до миокардна хипоперфузия с миокардно зашеметяване. Повторни епизоди на исхемия могат да доведат до миокардна хибернация, които при съпътстваща атеросклероза да обусловят левокамерно ремоделиране и систолна дисфункция (12).

Използването на артериовенозна фистула може да провокира краткосрочни неблагоприятни ефекти върху сърдечната функция. Наличието на ляво-десен екстракардиален шънт може да увеличи миокардното обременяване и при някои пациенти да доведе до високодебитно състояние с развитие на сърдечна недостаъчност с течение на времето (24).

ВСС и ритъмно-проводни нарушения

Съдовите и миокардните промени при пациенти с ХБЗ предразполагат към аритмии, проводни нарушения и внезапна сърдечна смърт. Електролитните нарушения, диабетът, свръхактивността на симпатиковата нервна система, състояние на

хронично възпаление, както и отлагането на желязо могат да потенцират появата им. Нарушената барорефлексна ефективност, както и сънната апнея могат да допринесат за риска от внезапна сърдечна смърт. Левокамерната хипертрофия, обусловена от хипертонията и водната задръжка, в комбинация с миокардната фиброза, се асоциират с удължаване на коригирания QT интервал и повишена аритмогенност. Установяват се по-чести камерни екстрасистоли при пациентите на диализа с хипертрофия в сравнение с тези без такава. Напредналата коронарна болест при пациентите на хемодиализа води до инициране на камерни аритмии по време на и след диализа. Установяват се по-чести камерни екстрасистоли при хемодиализирани пациенти с ИБС. Състоянието на хронично възпаление се определя като независим рисков фактор за внезапна сърдечна смърт. Патофизиологично, то се обуславя от преждевременна атеросклероза и нестабилност на плаките вследствие на циркулиращите цитокини, като и чрез директен ефект върху миокарда и проводната система. Възникването на AV-блок II или III степен се наблюдава при аортно клапно калциране, като се приема, че процесът засяга и проводната система. Диселектролитемията могат също да допринесат за това (19).

Коронарна съдова болест (КСБ)

Честотата и тежестта на обструктивна КСБ се увеличава с намаляването на скоростта на гломерулната филтрация, като немалка част от пациентите, достигнали ТСБЗ, вече имат изявено исхемично усложнение. Характеризира се с дифузно мултисъдово засягане и дифузна калцификация. Малки ангиографски изследвания показват, че тази честота е над 50% в случайно подбрани пациенти с ТСБЗ. Сред пациентите с КСБ, съпътстващо ХБЗ предвещава по-лоша прогноза. Стандартните сърдечно-съдови рискови фактори са често срещани при ХБЗ, но не обясняват напълно високата честота на сърдечно-съдови инциденти или повишени нива на смъртност. Тяхната връзка със сърдечно-съдови събития не е така ясна или дори има обратна зависимост. Хроничното възпаление, оксидативният стрес и обусловената от тях ендотелна дисфункция, както и симпатиковата свръхактивност, са свързани с патогенезата на формирането и руптурата на атеросклеротичната плака. Ролята на минералокортикоидния излишък

в развитието на сърдечно-съдови усложнения все повече се признава. Последни проучвания фокусирани върху нарушенията в минералния метаболизъм на костите подчертават ролята им в патогенезата с КСБ при пациенти с ХБЗ (9). Капилярната ангиогенеза е основен адаптивен процес, който възстановява перфузията в органи, засегнати от исхемия вследствие на процеси като макроваскуларна стеноза или оклузия или сърдечна хипертрофия. В животински модели със субтотална нефректомия, редуцията на миокардния кръвоток е свързана със съществено по-голяма площ на инфарктната зона, отколкото в контролните животни без бъбречна дисфункция. Тези проучвания показват нарушена „ангиоадаптация“ към исхемия в миокарда (23).

ТЕРАПЕВТИЧЕН ПОДХОД

Кардиопротективната хемодиализа трябва да осигурява стабилна хемодинамика да се избегнат хипотензивните епизоди и риска от исхемия при пациентите с известни ССЗ. Използвани са няколко подхода за решаването на този проблем, включително контрол на топлинния баланс на пациента с използване на охладен диализат, измервания на интрадиализната сатурация, промяна в позицията на тялото и адаптиране скоростта на ултрафилтрация според състоянието на пациента в по-дълги или по-чести сесии. Тези мерки, в допълнение към диета с ограничен прием на сол и използването на диализа с ниска концентрация на натрий, доказано контролират интердиализното водно обременяване, левокамерната маса и артериалното налягане в продължение на повече 12 месеца (23). Следния алгоритъм се препоръчва от KDOQI за лечение на хипертония при пациенти на хемодиализа: постигане на „сухо“ тегло; ACEI или ангиотензин-рецепторен блокер (ARB), ако артериалното налягане е $> 140/90$ mmHg; двойна комбинация ACE-I / ARB и блокер на калциевите канали (CCB), ако кръвното налягане е $> 160/100$ mmHg; и добавяне на β -блокери или клонидин, ако стойностите на артериалното налягане персистират над $140/90$ mmHg, въпреки двойната комбинация (10). Въпреки че са били предложени няколко клинични и лабораторни показатели за дефиниция на „сухо“ тегло, липсата на оток и появата на интрадиализна хипотония се считат за признаци в рутинната практика. При персистиране на повишени стойности се прибавят

антихипертензивни медикаменти. Към днешна дата няма убедителни доказателства за превъзходството на един клас антихипертензивни медикаменти над друг, както и за ефекта им върху появата на сърдечно-съдови усложнения (2, 14). Проучването DOPPS II установява наличие на антихипертензивен медикамент при 66% от пациентите на хемодиализа в 12 страни, въпреки това систоличното налягане е все още над 140 mm Hg при 55 -75% от тях. Тези данни показват, че неуспехът на медикаментозния контрол вероятно се дължи на липсата на успех в постигането на действително „сухо“ тегло (14). Едно проучване сравнява двете стратегии за контрол на артериалното налягане, основани или на антихипертензивните медикаменти, или на редуцията на извънклетъчния обем чрез диета с ограничен прием на сол и продължителна ултрафилтрация. Въпреки постигнатите подобни стойности на налягането и при двете стратегии, интердиализното покачване на тегло, честотата на интрадиализна хипотония, индексираният левопредсърден обем и индексираният ЛК маса са с по-високи стойности при пациентите на медикаментозен контрол, като тези пациенти са имали и по-ниска фракция на изтласкване. Тези резултати предполагат, че персистиращата хиперхидратация може да доведе до дилатация, увеличаване на левокамерната маса, влошаване на систолната и диастолната левокамерна функции (23). Антихипертензивните медикаменти могат да бъдат ефективни за намаляване на артериалното налягане само в малка част от пациентите, при които механизми, различни от извънклетъчното обемно обременяване, допринасят за хипертонията (14).

Много пациенти с придружаващи заболявания, които преминават към хемодиализа, достигат плато в атеросклеротичните събития чрез интервенции за справяне с традиционните рискови фактори. Пример за това е лечението със статини. Статините са много ефективни в превенцията на сърдечно-съдовите инциденти при пациенти с нормална бъбречна функция, но не и при пациенти на диализа. Независимо от това, в проучването SHARP се установява намаляване на риска от атеросклеротични събития чрез комбинация от симвастатин и езетимиб. Включени са пациенти с напреднало ХБЗ, преди и по време на диализа, като при получените положителни резултати липсва хетерогенност между

пре- и диализирани пациенти. Разнообразието от фактори, които участват, предполага, че са необходими много по-големи проучвания за да се направи анализ на положителния ефект от лечението, особено по-късно в хода на заболяването, когато популацията е по-разнородна по отношение на основните рискови фактори, съдовото и сърдечното засягане. Езетимиб е използван като част от липидопонижаващото лечение на базата на данни от предишни проучвания при пациенти на хемодиализа, които показваха, че неблагоприятните сърдечно-съдови резултати се дължат на редуцирания чернодробен синтез и увеличената чревна абсорбция на холестерол (23). Тъй като проучванията върху коронарната реваскуларизация са ретроспективни и техниките на PCI, използвани в някои от тях, не отразяват сегашния стандарт на лечение, терапевтичният подход остава несигурен. Без проспективни проучвания, сравняващи хирургични и перкутани възможности за лечение, обобщено PCI дава отличен клиничен и ангиографски резултат и по-добра вътреболнична преживяемост, но е свързана с повишена рестеноза и последваща реваскуларизация. Байпас хирургията определя по-добра дългосрочна преживяемост, въпреки по-високата вътреболнична смъртност. Въпреки това, PCI, с използване на медикамент-излъчващи стентове, може да бъде добър избор при пациенти с коморбидности и висок периперативен риск (5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поради големия брой процеси, участващи в патологичната констелация на ХБЗ, лекуването на тези пациенти може да се окаже непълноценно. Въпреки корекцията на фактори като анемия, хиперфосфатемия, хиперкалциемия и хиперпаратиреоидизъм, провължава изявата на нови нежелани сърдечно-съдови събития. Към днешна дата, проучванията не са установили ефективно медикаментозно лечение, което да подобрява неблагоприятната прогноза. Популацията на нуждаещи се от хемодиализа е съставена основно от полиморбидни пациенти на възраст над 65 г., което налага индивидуален подход и професионален подбор на диализните параметри. Необходими са проспективни рандомизирани проучвания, насочени към тази специфична рискова група, за изготвяне на цялостен терапевтичен алгоритъм.

Библиография

1. Георгиев Б., Кардиоренален синдром – определение, класификация, клинично значение и терапевтично поведение. Наука Кардиология 2013. Том 6:261-277.
2. Кундурджиев А., Терапевтично поведение при кардиоренален синдром. Наука Кардиология 2014. Том 2:67-71.
3. Кундурджиев А., Богов Б., Николова М., Цочева Т., Петрова Ю., Кундурджиев Т., Хемодинамична оценка на кардиоренален синдром. Наука Кардиология 2012. Том 5:217-230.
4. Alhaj E, Alhaj N, Rahman I, Niazi TO, Berkowitz R, Klapholz M., Uremic cardiomyopathy: an underdiagnosed disease. Congest Heart Fail 2013. Vol. 19(4):E40-5.
5. Ashrith G, MD, MacArthur A. Elayda, MD, PhD, and James M. Wilson, MD, Revascularization Options in Patients with Chronic Kidney Disease
6. Carrero JJ, Stenvinkel P., Persistent inflammation as a catalyst for other risk factors in chronic kidney disease: a hypothesis proposal. Clin J Am Soc Nephrol 2009. Suppl 1:S49-55.
7. Dundon BK, Torpey K, Nelson AJ, Wong DT, Duncan RF, Meredith IT, Faulk RJ, Worthley SG, Worthley MI., The deleterious effects of arteriovenous fistula-creation on the cardiovascular system: a longitudinal magnetic resonance imaging study. Int J Nephrol Renovasc Dis 2014. 7:337-45.
8. Gosmanova EO and Le NA., Cardiovascular Complications in CKD Patients: Role of Oxidative Stress. Cardiology Research and Practice 2011.
9. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Diez J, Hart RG, Eckardt KU, Kasiske BL, McCullough PA, Passman RS, DeLoach SS, Pun PH, Ritz E., Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease. A Clinical Update From Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2011; Vol. 80(6):572-586
10. K/DOQI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. Am J Kidney Dis 2005; 45 (4 suppl. 3): S1-153.
11. MacRae JM, Levin A, Belenkie I. The cardiovascular effects of arteriovenous fistulas in chronic kidney disease: a cause for concern? Semin Dial 2006;19(5):349-52.
12. McIntyre CW. Effects of Hemodialysis on Cardiac Function. Kidney Int. 2009;76(4):371-375.
13. Moody WE, Edwards NC, Chue CD, Ferro CJ, Townend JN. Arterial Disease in Chronic Kidney Disease. Heart 2013. Vol.99(6):365-372.
14. Ok E, Asci G, Chazot Ch, Ozkahya M, Mees EJD. Controversies and problems of volume control and hypertension in haemodialysis. The Lancet 2016. Vol. 388(10041):285-293.
15. Park J. Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease: Role of the Sympathetic Nervous System. Cardiology Research and Practice 2012.
16. Rao M, Pereira BJG. Optimal anemia management reduces cardiovascular morbidity, mortality, and costs in chronic kidney disease. Kidney international 2005. Vol. 68(4): 1432-1438.
17. Robinson BM, Akizawa T, Jager KJ, Kerr PG, Saran R, Pisoni RL. Factors affecting outcomes in patients reaching end-stage kidney disease worldwide: differences in access to renal replacement therapy, modality use, and haemodialysis practices. Lancet 2016. S0140-6736.
18. Shah SV. Oxidants and iron in chronic kidney disease. Kidney International 2004. Vol. 66, suppl. 91: S50-S55.
19. Shamseddin MK, Parfrey PS. Sudden cardiac death in chronic kidney disease: epidemiology and prevention. Nat Rev Nephrol 2011. 7(3):145-54.
20. Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, Giachelli CM. Arterial Calcification in Chronic Kidney Disease: Key Roles for Calcium and Phosphate. Circulation Research 2011; 109: 697-711.
21. Smith K, Semple D, Bhandari S, Seymour AML. Cellular basis of uraemic cardiomyopathy: a role for erythropoietin? European Journal of Heart Failure 2009. Vol. 11:732-738.
22. Stompór T. An overview of the pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. Perit Dial Int 2007. Suppl 2:S215-22.
23. Wanner Ch, Amann K, Shoj T. The heart and vascular system in dialysis. The Lancet 2016. Vol. 388(10041):276-284.
24. Wasse H, Singapur MS. High-output heart failure: how to define it, when to treat it, and how to treat it. Semin Nephrol. 2012; Vol. 32(6):551-7.

Адрес за кореспонденция:

Клиника по кардиология,
УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“ София,
ул. Бяло море 8, ПК 1527,
Тел: 0883363683,
e-mail: toni_velikov@abv.bg

Address correspondence:

Department of Cardiology, University Hospital
“Queen Joanna – ISUL” - Sofia
8, Bialo more str., PO Box 1527
Tel: 0883363683,
E-mail: toni_velikov@abv.bg

ПРИНЦИПИ НА ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПЪРВИЧНИТЕ МЕМБРАНОЗНИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТИ

Н. Гергинова, Б. Богов

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

Резюме

Лечението на мембранозния гломерулонефрит може да бъде консервативно, неимуносупресивно или с имуносупресори в зависимост от риска за прогресия на бъбречното заболяване. При имуносупресивното лечение на иМГН монотерапията рядко е ефективна и обичайно се започва схема на лечение, включваща повече от един медикамент. Съществуват различни схеми, включващи различни групи имуномодулиращи средства. Средство на първи избор са кортикостероидите, като обичайно те се прилагат в комбинация с препарат от някоя друга група. Съществуват и по-нови схеми на лечение, включващи хормонални и биологични агенти.

Ключови думи: мембранозен гломерулонефрит, лечение, кортикостероиди, имуносупресори

PRINCIPLES OF TREATMENT IN PRIMARY MEMBRANOUS GLOMERULONEPHRITIS

N.Gerginova, B. Bogov

Clinic of nephrology, Chair of internal medicine, Medical university - Sofia

Abstract

The treatment of membranous glomerulonephritis can be conservative, non-immunosuppressive or immunosuppressive depending on the risk of progression of renal disease. In the immunosuppressive treatment of iMGN, monotherapy is rarely effective and commonly is applied a regimen involving more than one medication. There are various schemes involving different groups of immunomodulatory agents. The first choice of treatment are corticosteroids, normally they are applied in combination with an agent of any other group. There are also newer regimens involving hormonal and biological agents.

Key words: membranous glomerulonephritis, treatment, corticosteroids, immunosuppressants

УВОД

Мембранозният гломерулонефрит (МГН) е най-често срещаното гломерулно заболяване водещо до развитие на нефрозен синдром при възрастни. Среща се при всички възрасти, етнически групи и в двата пола, но е по-чест при мъже над 40 г. и по-често при бялата и азиатската раса, в сравнение с черната. Хистопатологично, МГН се характеризира с наличието на имунни комплекси по екстракапиларната повърхност на гломерулните базални мембрани (ГБМ). Мембранозният гломерулонефрит може да бъде първичен (идиопатичен) или вторичен, следствие на други заболявания. Идиопатичният мембранозен гломерулонефрит (иМГН) е анти тяло-медирано гломерулно заболяване, без дефинирана етиология, хистологично характеризира се с равномерно задебеляване на гломерулните базални мембрани, причинено от субепителни депозити на имунни комплекси. Вторичен мембранозен гломерулонефрит може да се развие при широк спектър от инфекции, тумори, автоимунни заболявания или при излагане на токсични агенти или лекарствени вещества. Лечението на вторичните мембранозни гломерулонефрити е лечение на първичното заболяване. Пациентите с иМГН могат да бъдат лекувани с консервативна, не-имуносупресивна терапия или с имunosупресори в зависимост от риска за прогресия на бъбречното заболяване.

КОНСЕРВАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ

Препоръчително е при пациенти нисък риск за прогресия. Консервативната терапия включва диетичен режим с ограничение на белтъчния внос (0.8 г/кг идеално телесно тегло/дн висококачествен протеин) и контрол на артериалното налягане (таргетно АН <125/75 mmHg), хиперлипидемията и отоците. В проучването Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), пациентите с протеинурия > 1.0 г/24 часа са били със значимо по-добър изход на заболяването, когато артериалното им налягане е било намалено до 125/75 mm Hg (1). Следователно, при пациенти с протеинурично бъбречно заболяване, включително такива с МГН, актуалното целево АН е <125/75 mm Hg. Намалването на белтъчния внос на приблизително 0.6 до 0.8 г/кг идеално телесно тегло/дн. намалява протеинурията от нефрозен порядък (2). Въпреки това, само ограничаването на белтъчния прием е малко вероятно да доведе до пълна ремисия на нефрозния синдром. ACE-инхибиторите и/или ARB са ефективни антихипертензивни медикаменти, които могат да намалят протеинурията и да забавят прогресси-

ята на бъбречното заболяване при пациенти с диабетна и недиабетна хронична нефропатия и затова са предпочитаните медикаменти за лечение на хипертонията при протеинурични бъбречни заболявания.

Понижаващите липидите медикаменти (в частност статините) могат да имат синергичен антипротеинуричен ефект при комбинирането им с ACE-инхибитори, но този ефект е слаб и се наблюдава предимно при пациенти с протеинурия до 3.0 г/24 часа (3,4). Все пак нарушенията в липидната обмяна играят важна роля за високия сърдечно-съдов риск свързан с протеинурията и това прави необходимо лечението им при тези пациенти. При болни с нисък риск за прогресия (нормална бъбречна функция и протеинурия до 4.0 г/24 часа), лечението с ACE-инхибитори със или без ARB и статин може да бъде достатъчно да намали протеинурията до субнефрозни нива и е свързано с малко дългосрочни значими странични ефекти. На пациентите трябва да бъде обяснено, че е необходимо да спазват нискосолева диета, тъй като високият прием на сол може значително да намали благоприятните ефекти на ангиотензин II блокадата. Поради повишеният риск от тромбози при иМГН се препоръчва профилактична антикоагулантна терапия при пациенти със серумен албумин под 20 г/л. Необходима е индивидуална преценка на рисковете и ползите, включваща анамнеза за тромбози, обездвижване, тенденция към кървене.

ПАТОГЕНЕТИЧНО ЛЕЧЕНИЕ

При пациенти, при които се преценява, че консервативното лечение е недостатъчно е показано започване на патогенетично лечение с имunosупресивни медикаменти. Тъй като монотерапията рядко е ефективна при МГН, обичайно се започва схема на лечение, включваща повече от един медикамент. Съществуват различни схеми, включващи различни групи имуномодулиращи средства. Някои от най-често използваните са:

1. Схема на Понтичели. През 1-и, 3-и и 5-и месец се провежда пулсово лечение с интравенозен метилпреднизолон по 1.0 г/дн. за три последователни дни, след което орален прием на медикамента в доза 0.5 мг/кг/дн. до края на месеца. През 2-и, 4-и и 6-и месец се приема хлорамбуцил 0.2 мг/кг/дн.
2. Модифицирана схема на Понтичели. През 1-и, 3-и и 5-и месец се провежда пулсово лечение с интравенозен метилпреднизолон по 1.0 г/дн. за три последователни дни, след което орален прием на медикамента в доза 0.5 мг/кг/дн. до края на месеца. През 2-и, 4-и и 6-и месец се приема циклофосфамид 2-2.5 мг/кг/дн.

3. Лечение с кортикостероиди (със или без начален интравенозен пулс) с начална доза 0.5 до 1.0 г/кг/дн., в комбинация с пулсово лечение с циклофосфамид в доза 10-12 мг/кг тегло, на 30 дни, за минимум шест месеца.
4. Циклоспорин А в доза 3.5-5.0 мг/кг/дн., при поддържане на кръвните нива между 104-146 нмол/л за С0 и 333-500 нмол/л за С2, в комбинация с преднизон 0.15-0.20 мг/кг/дн. за 6 месеца и при постигане на ремисия - намаляване на дозата на циклоспорин на 1.5 мг/кг/дн. за още 6 месеца.
5. Такролимус в доза 0.05 мг/кг/дн., в комбинация с преднизон 0.15-0.20 мг/кг/дн. за 6 до 12 месеца; при постигане на ремисия - дозата на такролимус се намалява до най-ниската възможна поддържаща доза.
6. Микофенолат мофетил - в доза 2 г/дн., в комбинация с ниска доза кортикостероид, за 12 месеца.

Съществуват и други схеми, включващи ритуксимаб, екулизимаб, адренокортикотропен хормон (АКТХ), имуноглобулини.

Приблизителен алгоритъм за лечението на иМГН е изготвен през 2010 г. от Cattran et al.:



Съставени са и модифицирани алгоритми, включващи и по-новите медикаменти, използвани при съвременното лечение на МГН.

Различните агенти, използвани при лечението на иМГН имат различен механизъм на действие и разнообразни, често пъти сериозни, странични ефекти.

Кортикостероиди

Кортикостероидите са крайъгълен камък в лечението на МГН. Те имат противовъзпалително, имуномодулиращо и имunosупресивно действие и са първите медикаменти използвани за патогенетично лечение на гломерулните болести. Въпреки това, ефикасността на монотерапията с кортикостероиди все още е недоказана. Три скорошни контролирани рандомизирани проучвания показват, че монотерапията с перорални кортикостероиди няма предимство пред самостоятелната симптоматична терапия в лечението на иМГН (5). Кортикостероидите обичайно се прилагат в комбинация с медикамент от някоя от останалите групи в доза 0.5-1.0 мг/кг тегло. Провежда се и пулсово лечение с дози от 250 до 1000 мг и.в., за три последователни дни, след което се продължава с перорална терапия в конвенционални дози. Трябва също така да се има предвид, че освен терапевтичните си свойства, кортикостероидите имат и голям брой странични и токсични ефекти.

1. Невропсихиатрични: стероидна психоза (6) и тревожност (7), депресия. Терапевтични дози могат да причинят чувство на изкуствена приповдигнатост („стероидна еуфория“) (8).
2. Сърдечносъдови: кортикостероидите могат да причинят задръжка на натрий, чрез директно въздействие върху бъбрека по типа на действие на алдостерона. Това може да доведе до задръжка на течности и повишаване на артериалното налягане.
3. Метаболитни: лечението с кортикостероиди води до преразпределение на мастните депа по центрипетален тип, изразяващо се с „къшингоиден фациес“ и „мастна гърбица“ на фона на тънки крайници. Кортикостероидите имат катаболен ефект по отношение на белтъчната обмяна, което е свързано с появата на активни стрии по кожата и стероидна миопатия при продължителна употреба (9).
4. Ендокринни: чрез увеличаване на продукцията на глюкоза от разграждането на аминокиселини и чрез действието си като антагонисти на инсулина, кортикостероидите могат да доведат до хипергликемия (10), инсулинова резистентност и захарен диабет (11), както и да

влошат контрола на съществуващ преди това захарен диабет.

5. Скелетни: продължителната употреба на кортикостероиди може да доведе до остеопороза. Тя е свързана едновременно с намалена продукция и повишена резорбция на костно вещество.
6. Гастроинтестинални: страничните ефекти на лечението с кортикостероиди по отношение на гастроинтестиналният тракт включват пептична язва на стомаха с риск от перфорация и кървене, гадене, повишен апетит. За редуция на риска от перфорация и кървене от ГИТ, при провеждане на лечение със системни кортикостероиди за повече от един месец се препоръчва включване на медикамент за гастропротекция.
7. Очни: възможно е развитието на субкапсулна катаракта, ретинопатия, повишено вътреочно налягане и глаукома.
8. Инфекции: поради имunosупресивния им ефект, кортикостероидите могат до доведат до по висока честота на инфекции, включително гъбични при пациенти провеждащи продължителна терапия с високи дози.

АЛКИЛИРАЩИ ЦИТОСТАЦИ

Характеризират се с токсично действие върху пролифериращите клетки по време на деление. В комбинация с кортикостероиди са първата линия на лечение при пациенти със среден и висок риск за прогресия на заболяването. Основни представители на тази група са циклофосфамид и хлорамбуцил. Циклофосфамидът може да се прилага перорално в доза 1.5-2.5 мг/кг/дн. или пулсово интравенозно в доза 10-12 мг/кг/месечно. Хлорамбуцилът се прилага перорално в доза 0.15-0.20 мг/кг/дн. В скорошно проучване Hofstra и Wetzels (18) показват, че при пациенти с ИМГН, алкилиращите агенти увеличават честотата на ремисиите и подобряват бъбречната преживяемост. Затова, алкилиращите цитостатици се приемат за златен стандарт в терапията. Поради високият риск от токсичност при лечението, Циклофосфамида е показан при пациенти с висок риск и е необходимо при възможност да се избягват кумулативни дози над 20 грама.

Алкилиращите цитостатици са медикаменти с доказан токсичен ефект. Страничните ефекти са дозозависими, затова е важно да се следи общата кумулативна доза. Краткосрочните странични ефекти и на хлорамбуцила и на циклофосфамида включват миелосупресия, изявяваща се най-често с левкопения и по-рядко с анемия и тромбоцитопения, липса на апетит, гадене, по-

вишаване на чернодробните ензими, интерстициален пневмонит, неинфекциозен цистит. Наличието на макроскопска хематурия и хеморагичен цистит се асоциират основно с употребата на циклофосфамид. Обичайно, хлорамбуцилът се свързва с изява на повече странични ефекти от циклофосфамида (12,13). Най-важните и най-силно вдъхващи страх странични ефекти на хлорамбуцила и циклофосфамида са стерилитета и развитието на неоплазми. При мъже може да настъпи азооспермия при употреба на циклофосфамид в доза 2 мг/кг/дн за повече от 12 седмици (14). При жени, рискът от аменорея се увеличава, когато кумулативната доза на циклофосфамида надвиши 10-15 грама. Рискът от аменорея е свързан не само с кумулативната доза, но и с възрастта на пациента (14,15). По тази причина, при пациенти планиращи да станат родители в бъдеще, продължителността на пероралната терапия с циклофосфамид трябва да бъде ограничена до 3 месеца. Предизвикващият най-силен страх страничен ефект при лечението с циклофосфамид е развитието на неоплазми. Скорошни изследвания съобщават за удвояване на стандартизирана честота на заболяемост (standardized incidence ratio (SIR)) от неоплазми при пациенти лекувани с циклофосфамид (16,17). Повишената заболяемост е била свързана предимно с развитието на рак на кожата (SIR за сквамозен карцином на кожата 7.3-11.5), рак на пикочния мехур (SIR 3.6-4.8) и левкемия (SIR 5.7-59). Travis et al. проучват риска от рак на пикочния мехур и бъбрека, след лечение с циклофосфамид на пациенти с не-Ходжкинов лимфом (19). Не е имало повишен риск от неоплазми при пациенти, при които кумулативната доза на циклофосфамида е била < 20 грама. При по-високи дози е наблюдавано повишаване на риска – съответно шесткратно (доврителен интервал (CI) 1.3-29) и 14.5-кратно (CI 2.3-94) повишен риск от карцином на пикочния мехур след прием на кумулативна доза циклофосфамид 20-49 грама и 50 грама или повече.

ИНХИБИТОРИ НА КАЛЦИНЕВРИНА

Транскрипторни инхибитори на IL2-гена или на калциневрин-циклоспорин, циклоспорин-неорал, такролимус. Циклоспоринът чрез потискане на секрецията на IL2, потиска формирането на цитотоксични антитела от техните прекурсори. Циклоспорин А (CsA) има тясна терапевтична ширина и е липофилен препарат с променлива бионаличност. Създаденият нов препарат - циклоспорин-неорал, е микроемулсия от CsA, с независима резорбция и добра бионаличност. Прилага се в доза 2-5 мг/

кг тегло в два приема. Оптимално кръвно ниво (C2) 75-150 ng/ml. Такролимус е антибиотик от групата на макролидите. Има 20-30 пъти по-мощно действие от CsA. Прилага се в доза 0.05 мг/кг/дн. Циклоспоринът е утвърден медикамент при лечението на пациенти с иМГН, с умерен или висок риск от прогресия (20). Негова алтернатива е такролимус – друг инхибитор на калциневрина. Събраните до момента данни показват, че калциневриновите инхибитори (КНИ) са ефективни и водят до ремисия на протеинурията при до 80% от пациентите (21-24). Лечението с КНИ показва добър отговор при пациенти, които не са отговорили на други имunosупресори, включително алкилиращи цитостатици (23-26). Антипротеинуричният ефект на КНИ обичайно се изяснява рано. Въпреки че редуция на протеинурията обичайно се изяснява още през първите седмици на лечението, в повечето случаи за постигането на пълна ремисия е било необходимо провеждане на терапия за повече от 6 месеца (20). В повечето случаи, ако на третия месец от лечението не се отчита никакъв ефект върху протеинурията (при условие, че са постигнати адекватни кръвни нива), е малко вероятно да бъде получен сигнификантен ефект по-късно. Въпреки че до момента не е постигнат консенсус за оптималната продължителност на лечението, при пациенти, които показват начален отговор е препоръчителна удължена терапия за най-малко 1 година, тъй като количеството ремисии и процентът на пълните ремисии нарастват спрямо продължителността на лечението (25). По-голямата част от пълните ремисии при лечение с КНИ настъпват след не по-малко от 6-месечно лечение и броят им се увеличава, при продължаване на терапията до 12 месеца. Ролята на КНИ за намаляване загубата на бъбречна функция и дългосрочният им ефект върху бъбречната преживяемост при пациенти с иМГН са по-слабо изяснени поради липса на дългосрочни проучвания (27,28).

За разлика от алкилиращите цитостатици, КНИ не са миелотоксични, но са нефротоксични. Страничните им ефекти не са дозозависими, а зависят от кръвното им ниво. Имат множество странични действия, опосредствани вероятно от съдосвиващият им ефект, поради намалена синтеза на простагландини и увеличена синтеза на тромбосан А2. Имайки предвид нефротоксичният потенциал на КНИ, се препоръчва повишено внимание и стриктно мониториране на кръвните им нива и бъбречната функция, когато се започва терапия при пациенти с намалена гломерулна филтрация в началото на лечението и/или

тежка тубуло-интерстициална увреда установена при бъбречната биопсия. Други странични ефекти, съобщавани при употребата на КНИ, са повишаване на артериалното налягане и хиперхолестеролемия, по-често срещани при лечение с циклоспорин А, в сравнение с такролимус (29). Възможно е изява и на козметични странични ефекти, като гингивална хиперплазия, хирзутизъм, алоpecia. Важно е да се знае, че кръвната концентрация на циклоспорин се влияе от приема на други медикаменти и това може да увеличи страничните му ефекти или да намали ефективността му. Концентрацията на циклоспорина се увеличава от Diltiazem, Erythromycin, Flukonazole, Ketokonazole, Nicardipine, Verapamil, а се намалява от Carbamazepine, Isoniazide, Phenobarbital, Phenitoin, Rifampin.

ПУРИНОВИ АНТИМЕТАБОЛИТИ

Основният медикамент от тази група използван при лечението на иМГН е микофенолат мофетил (ММФ) – селективен инхибитор на пуриновата синтеза *de novo* в лимфоцитите. Прилага се в доза 1.0-2.0 грама/дн.

Окуражаващи резултати от ранни, неконтролирани проучвания, публикувани преди повече от десетилетие, посочват потенциалната роля на ММФ при лечението на високорискови пациенти с иМГН (30-32). Последващи проучвания обаче показват смесени резултати. Мултицентрово, рандомизирано проучване от 2008 г. във Франция, съобщава, че общият процент ремисии след 12-месечно лечение с ММФ е съпоставим с този при консервативното лечение (около 40%) (33). Две други проучвания допускат, че лечението с ММФ е с ефективност, подобна тази при лечение с комбинация от кортикостероид и алкилиращ цитостатик (34,35). Може да се каже, че високият процент на рецидиви, след прекратяване на лечението, е един от основните проблеми при терапията с ММФ. Може да са необходими по-голяма продължителност на лечението (12 месеца) и добавяне към схемата на лечение на перорален кортикостероид за постигане на по-изразен антипротеинуричен ефект или за предотвратяване на рецидивите. Също така е под въпрос и оптималната доза на ММФ при иМГН, тъй като кинетиката на ММФ при пациенти с хипоалбуминемия и нефрозен синдром не е добре проучена. Възможно е да са необходими по-високи дози на медикамента за достигане на терапевтична концентрация. ММФ е подходяща алтернатива при пациенти, при които токсичността на алкилиращите цитостатици и кортикостероидите във висока доза представляват проблем или когато

наличието на високостепенна азотемия не позволява използването на КНИ. Също така ММФ е използван с известен успех като „терапия на отчаянието“ при пациенти резистентни на други имunosупресори и са правени опити да бъде използван като съпътстваща или поддържаща терапия, за да се избегне дълготрайното излагане на КНИ (36).

Необходима е и допълнителна информация за оценка на нежеланите събития при лечение с ММФ. Сравнително чести са гастроинтестиналните странични ефекти – разстройство, гадене, повръщане, коремни болки. Хематологичните странични ефекти, дължащи се на миелосупресия, са по-често анемия и левкопения, по-рядко – тромбоцитопения. По отношение на бъбрека, ММФ може да предизвика хематурия и по-рядко да доведе до тубулна некроза. Електролитните нарушения се манифестират най-често с хиперфосфатемия и хипокалиемия, по-рядко се среща хиперкалиемия. ММФ се свързва с неуспешни бременности и конгенитални малформации. Също така може да има повишен риск от развитие на лимфом и от инфекции. Съобщава се за случаи на JC-вирус-асоциирана прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия при пациенти със СЛЕ, които са били лекувани с ММФ. Всички тези съображения трябва да се имат предвид, при взимане на решение за лечение с ММФ при пациенти с иМГН.

РИТУКСИМАБ

Ритуксимаб е химерно мише/човешко моноклонално антитяло, представляващо гликозилиран имуноглобулин с човешки IgG1 константни участъци и миши последователности в леките и тежките вериги на вариабилните участъци. От новите препарати, изследвани за лечение на иМГН, Ритуксимаб се явява най-вероятният кандидат за включване в официалните схеми на лечение. Макар и все още да предстои изпитването му в рандомизирани контролирани проучвания и да липсват дългосрочни данни, са положени важни основи относно използването му, след първото съобщение за прилагането му в лечението на иМГН през 2002 г. (37). Използвани са няколко протокола при лечението на иМГН:

1. Четири ежеседмични дози от 375 мг/м², което е стандартната дозировка при лечението на лимфоми.
2. Две дози от 1000 мг през две седмици, което е стандартната дозировка при лечението на ревматоиден артрит.
3. Протокол, при който дозата се титрира, според броя на циркулиращите В-лимфоцити (38).

При пациентите с нефрозен синдром, четири дозовата схема за лимфом и дву-дозовата схема за ревматоиден артрит изглежда имат подобна ефективност, въпреки по-бързото възстановяване на В-лимфоцитите след двудозово приложение (40). В съответствие с тези заключения, скорошен ретроспективен анализ на съхранени серумни проби, не е показал видими разлики в прогресивното намаляване нивата на анти-PLA2R при двата дозови режима (41). Независимо от прилаганата схема, протеинурията намалява бавно и ремисия може да настъпи до две години след лечението. Beck et al. показват, че след приложение на ритуксимаб, средното време за достигане на неоткриваеми нива на анти-PLA2R е девет месеца (1-18 месеца) (41). Това може да обясни забавянето на ремисиите, защото намаляването на нивата на антителата могат да предшестват редукцията на протеинурията с месеци. Интересно е да се отбележи, че ремисии продължават да настъпват доста след края на лечението с ритуксимаб или алкилиращи цитостатици – пълни ремисии могат да бъдат наблюдавани 12 месеца след приключване на лечението. Това контрастира с наблюденията след циклоспорин или такролимус, при които обичайно не се наблюдават допълнителни ремисии след края на лечението. Към момента няма приети правила относно повторното лечение и изследователите са приели различни подходи. В едно проучване Fervenza et al. са прилагали повторен курс на лечение с ритуксимаб след 6 месеца, само ако има възстановяване на броя на В-лимфоцитите (В-лимфоцити ≥ 15 μ л) и пациентите са имали протеинурия от нефрозен порядък (39). В друго проучване от същия център, всички пациенти са провели втори курс на лечение след 6 месеца, независимо от клиничния статус (40). Remuzzi et al., са приложили следващ курс ритуксимаб (с еднократни дози от 375 мг/м²), когато е имало доказателства за рецидив на протеинурия от нефрозен характер, а не като емпирично повтаряне на лечението (38). Не е ясно, дали емпиричното повтаряне на курса на лечение след 6 месеца или друг определен интервал дава допълнителни ползи по отношение на трайността или броя на ремисиите. В светлината на предварителните наблюдения, че новата поява на анти-PLA2R антитела в циркулацията предхожда клиничния рецидив на болестта, серии от измерване на нивата на антитялото могат да помогнат за взимане на решение относно повторните курсове на лечение. Ритуксимаб има няколко предимства, допринасящи за привлекателността му. Изглежда че има добра ефективност като монотерапия, и може би има по-добър профил относно страничните ефекти, в сравнение с

други препарати (не води до хипертония и не е потенциално нефротоксичен). В противовес на това, дългият период до намаляване на протеинурията може да е проблем при пациенти, които страдат от сериозни усложнения на нефрозния синдром. Комбинирането на ритуксимаб със съкратен курс на лечение с друг препарат, имащ по-бърз антипротеинуричен ефект (КНИ), е вариант, който е подложен на проучване.

Необходимо е да се познава добре профила на токсичност на ритуксимаб. Острите реакции при инфузия често са леки и подлежат на лечение – температура, втрисане, сърбеж, кожни обриви. Възможни са обаче значително по-тежки и потенциално фатални реакции – остър респираторен дистрес синдром, бронхоспазм, ангиоедем, шок и миокарден инфаркт. Наблюдават се и потенциално фатални кожно-лигавични реакции, като Stevens–Johnson синдром и токсична епидермолиза. Тежките инфекции не са чести и се наблюдават при 1-2% от пациентите. Значителна загриженост предизвикват съобщенията за редки случаи на опустошително демиелинизиращо заболяване на централната нервна система – прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия, проявяваща се със симптоми на промени в психическото състояние, очни симптоми, моторен дефицит и атаксия. Трябва да се отбележи, че тя обичайно се проявява, когато приложението на ритуксимаб е част от имуносупресивна схема с повече от един медикамент. В заключение, може да се каже, че профилът на ритуксимаб при гломерулни заболявания не е добре познат, особено ако се налагат повтарящи се курсове на лечение. Необходими са контролирани проспективни проучвания, които да сравнят ефикасността и токсичността на ритуксимаб спрямо КНИ и цитотоксични медикаменти. Необходими са повече данни, които да изяснят ролята на ритуксимаб при пациенти с влошена или намаляваща бъбречна функция и ефектите на ритуксимаб върху крайни ефекти като диализа и смърт.

АКТХ

Адренекортикотропният хормон (АКТХ) е един от новите агенти, проучвани за лечението на иМГН, макар и със сигурност да не е ново лекарство. Първоначалният опит с АКТХ е в Европа, с използването на АКТХ-тетракосактид – синтетична депо-лекарствена форма. Данните са противоречиви. Няколко малки клинични серии съобщават за редукация на протеинурията при пациенти с иМГН, като много от тях са били рефрактерни на други терапии (42-45). Друга лекарствена форма на АКТХ – кортикотропин – естествен високопречистен гел, е налична в САЩ.

Механизмите, по които АКТХ упражнява антипротеинуричния си ефект не са изяснени. Изглежда че множество механизми допринасят за това и може да се включват едновременно имунно медиран и имунно независим механизми (46). Смята се, че ефектите не са медиран от индукцията на ендогенен кортизол от надбъбречните жлези, тъй като приложението на кортикостероиди като монотерапия не е ефективно при иМГН. Въпреки това е възможно АКТХ-индуцираното повишение на нивата на ендогенните стероиди да има различно действие от оралните стероидни препарати (43). В последно време, вниманието е насочено върху възможен директен ефект на АКТХ върху подоцитите, тъй като е идентифицирана експресия на един от естествените рецептори към ендогенен АКТХ (меланокортинов рецептор-1) в тъкан от човешки бъбрек, най-вече върху подоцитите (45). Опитът с АКТХ, особено в САЩ, е все още в прекалено ранен стадий, за да може това лечение да бъде използвано извън клинични проучвания. Страничните ефекти на АКТХ включват нарушен глюкозен толеранс, задръжка на течности, хипертония, бронзова оцветка на кожата, замайване и обща отпадналост, всички от които преминават след преустановяване на лечението.

Библиография:

- Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG, Seifter JL: Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 123: 754–762, 1995
- Giordano M, De Feo P, Lucidi P, DePascale E, Giordano G, Cirillo D, Dardo G, Signorelli SS, Castellino P: Effects of dietary protein restriction on fibrinogen and albumin metabolism in nephrotic patients. *Kidney Int* 60: 235–242, 2001
- Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL: Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: A meta-analysis. *Kidney Int* 59: 260–269, 2001
- Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese VM: A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 41: 565–570, 2003
- KDIGO Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2012; 2: 186–197
- Hall, Richard. „Psychiatric Adverse Drug Reactions: Steroid Psychosis“. Director of Research Monarch Health Corporation Marblehead, Massachusetts.
- Korte SM (2001). „Corticosteroids in relation to fear, anxiety and psychopathology“. *Neurosci Biobehav Rev* 25 (2): 117–42. doi:10.1016/S0149-7634(01)00002-1. PMID 11323078.
- C R Swinburn, J M Wakefield, S P Newman, and P W Jones Evidence of prednisolone induced mood change (steroid euphoria) in patients with chronic obstructive airways disease“ *Br J Clin Pharmacol* 1988 December; 26(6) 709–713.
- Per-Olof Hasselgren, Nima Alamdari, Zaira Aversa, Patricia Gonnella, Ira J Smith, and Steven Tizio. Corticosteroids and Muscle Wasting Role of Transcription Factors, Nuclear Cofactors, and Hyperacetylation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010 July; 13(4): 423–428.

10. Donihi AC, Raval D, Saul M, Korytkowski MT, DeVita MA (2006). „Prevalence and predictors of corticosteroid-related hyperglycemia in hospitalized patients“. *Endocr Pract* 12 (4): 358–62.
11. Blackburn D, Hux J, Mamdani M (2007). „Quantification of the risk of corticosteroid-induced diabetes mellitus among the elderly“. *Journal of General Internal Medicine* 17 (9): 1525–1497.
12. du Buif-Vereijken PW, Branten AJ, Wetzels JF; Membranous Nephropathy Study Group: Cytotoxic therapy for membranous nephropathy and renal insufficiency: Improved renal survival but high relapse rate. *Nephrol Dial Transplant* 19: 1142–1148, 2004
13. Branten AJW, Reichert LJM, Koene RAP et al. Oral cyclophosphamide versus chlorambucil in the treatment of patients with membranous nephropathy and renal insufficiency. *Q J Med* 1998; 91: 359–366
14. Wetzels JF. Cyclophosphamide-induced gonadal toxicity: a treatment dilemma in patients with lupus nephritis? *Neth J Med* 2004; 62:347–352
15. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 831–837
16. Knight A, Askling J, Granath F et al. Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: risks and relation to cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1307–1311
17. Faurschou M, Sorensen IJ, Mellemkjaer L et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *The Journal of Rheumatology* 2007; 35: 100–105
18. Julia M, Hofstra and Jack F.M. Wetzels Alkylating agents in membranous nephropathy: efficacy proven beyond doubt *Nephrol Dial Transplant* (2010) 25: 1760–1766
19. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 524–530
20. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, Hoyer PF, Johnston A, Meyrier A, Ponticelli C, Saito T, Choukroun G, Nachman P, Praga M, Yoshikawa N: Cyclosporine in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: Workshop recommendations. *Kidney Int* 72: 1429–1447, 2007
21. Praga M, Barrio V, Juárez GF, Luño J; Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Membranosa: Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: A randomized controlled trial. *Kidney Int* 71: 924–930, 2007
22. Chen M, Li H, Li XY, Lu FM, Ni ZH, Xu FF, Li XW, Chen JH, Wang HY; Chinese Nephropathy Membranous Study Group: Tacrolimus combined with corticosteroids in treatment of nephrotic idiopathic membranous nephropathy: A multicenter randomized controlled trial. *Am J Med Sci* 339: 233–238, 2010
23. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, Maxwell DR, Kunis CL; North America Nephrotic Syndrome Study Group: Cyclosporine in patients with steroid resistant membranous nephropathy: A randomized trial. *Kidney Int* 59: 1484–1490, 2001
24. Naumovic R, Jovanovic D, Pavlovic S, Stosovic M, Marinkovic J, Basta-Jovanovic G: Cyclosporine versus azathioprine therapy in high-risk idiopathic membranous nephropathy patients: A 3-year prospective study. *Biomed Pharmacother* 65: 105–110, 2011
25. Fritsche L, Budde K, Färber L, Charissé G, Kunz R, Gaedeke J, Neumayer HH: Treatment of membranous glomerulopathy with cyclosporin A: Howmuch patience is required? *Nephrol Dial Transplant* 14: 1036–1038, 1999
26. DeSanto NG, Capodicasa G, Giordano C: Treatment of idiopathic membranous nephropathy unresponsive to methylprednisolone and chlorambucil with cyclosporin. *Am J Nephrol* 7: 74–76, 1987
27. Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S, Bernstein K, Churchill DN, Clark WF, Morrin PA, Lavoie S; Canadian Glomerulonephritis Study Group: A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. *Kidney Int* 47: 1130–1135, 1995
28. Rostoker G, Belghiti D, Ben Maadi A, Rémy P, Lang P, Weil B, Lagrue G: Long-term cyclosporine A therapy for severe idiopathic membranous nephropathy. *Nephron* 63: 335–341, 1993
29. Naim Issa and William E. Braun Common Medical Problems in Renal Transplantation *Current Clinical Medicine*, 857-863, 2010
30. Miller G, Zimmerman R 3rd, Radhakrishnan J, Appel G: Use of mycophenolate mofetil in resistant membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 36: 250–256, 2000
31. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, Atta MG, Scheel PJ, Sothinathan R, Briggs WA: Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 61: 1098–1114, 2002
32. Polenakovic M, Grocevska L, Dzikova S: Mycophenolate mofetil in treatment of idiopathic stages III-IV membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1233–1234, 2003
33. Dussol B, Morange S, Burtsey S, Indreies M, Cassuto E, Mourad G, Villar E, Pouteil-Noble C, Karaaslan H, Sichez H, Lasseur C, Delmas Y, Nogier MB, Fathallah M, Loundou A, Mayor V, Berland Y: Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: A 1-year randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 52: 699–705, 2008
34. Chan TM, Lin AW, Tang SC, Qian JQ, Lam MF, Ho YW, Tse KC, Chan KW, Lai KN, Tang CS: Prospective controlled study on mycophenolate mofetil and prednisolone in the treatment of membranous nephropathy with nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton)* 12: 576–581, 2007
35. Branten AJ, du Buif-Vereijken PW, Vervloet M, Wetzels JF: Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: A clinical trial with comparison to a historic control group treated with cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis* 50: 248–256, 2007
36. Ballarin J, Poveda R, Ara J, Pérez L, Calero F, Grinyó JM, Romero R: Treatment of idiopathic membranous nephropathy with the combination of steroids, tacrolimus and mycophenolate mofetil: Results of a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 22: 3196–3201, 2007
37. Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M, Brusegan V, Bontempelli M, Ruggenenti P: Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 360: 923–924, 2002
38. Cravedi P, Ruggenenti P, Sghirlanzoni MC, Remuzzi G: Titrating rituximab to circulating B cells to optimize lymphocytolytic therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 932–937, 2007
39. Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB, Specks U, Herzenberg AM, Dillon JJ, Leung N, Cohen IM, Wochos DN, Bergstralh E, Hladunewich M, Cattran DC: Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 73: 117–125, 2008
40. Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB, Irazabal MV, Eirin A, Specks U, Nachman PH, Bergstralh EJ, Leung N, Cosio FG, Hogan MC, Dillon JJ, Hickson LJ, Li X, Cattran DC; Mayo Nephrology Collaborative Group: Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: A 2-year study. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 2188–2198, 2010
41. Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, Bonegio RG, Malik FA, Erickson SB, Cosio FG, Cattran DC, Salant DJ: Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 22: 1543–1550, 2011
42. Rauen T, Michaelis A, Floege J, Mertens PR: Case series of idiopathic membranous nephropathy with long-term beneficial effects of ACTH peptide 1-24. *Clin Nephrol* 71: 637–642, 2009
43. Berg AL, Amadottir M: ACTH-induced improvement in the nephrotic syndrome in patients with a variety of diagnoses. *Nephrol Dial Transplant* 19: 1305–1307, 2004
44. Picardi L, Villa G, Galli F, Piazza V, Bovio G, Efficace E, Montagna G, Semeraro L, Segagni S, Salvadeo A: ACTH therapy in nephrotic syndrome induced by idiopathic membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 62: 403–404, 2004
45. Lindsog A, Ebeffors K, Johansson ME, Stefánsson B, Gránqvist A, Amadottir M, Berg AL, Nyström J, Haraldsson B: Melanocortin 1 receptor agonists reduce proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 21: 1290–1298, 2010
46. Bombach AS, Radhakrishnan J: Treatment of nephrotic syndrome with adrenocorticotrophic hormone (ACTH). *Discov Med* 12: 91–96, 2011

Адрес за кореспонденция:*Н. Гергинова**Клиника по нефрология,**Катедра по вътрешни болести,**МУ- София***Address correspondence:***N. Gerginova**Clinic of nephrology,**Chair of internal medicine,**Medical university - Sofia*

ДИАГНОЗА И ЛЕЧЕНИЕ НА ДИАБЕТНАТА НЕВРОПАТИЯ

ЧАСТ 1 - ДИАГНОЗА

Цветелина Владимирова¹, Юлия Петрова², Здравко Каменов¹

¹Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет-София

² Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет-София

Резюме

Диабетната полиневропатия е най-често срещаното усложнение на захарния диабет (ЗД), с комплексна патогенеза, рискови фактори и разнообразна клинична картина. От формите на ДН дисталната симетрична полиневропатия и автономната невропатия (АН), най-вече кардиоваскуларната АН, са най-добре проучени. Други форми на АН са гастроинтестиналната АН, урогениталната АН, судомоторната дисфункция, пупиларната дисфункция и вероятно загубата на усет за хипогликемии. Приблизително един на всеки трима пациенти със ЗД страда от дистална симетрична полиневропатия, която е социалнозначим здравен проблем, поради клиничните си изяви като невропатна болка, диабетно стъпало и ампутации, асоциирани с влошено качество на живот и повишена смъртност. Все по-голяма популярност намират нови методи за ранна диагноза на патологията на тънките нервни влакна. Кожната биопсия е минимално инвазивен метод, използван за оценка на итраепидермалната плътност на нервните влакна в долните крайници. Конфокалната микроскопия на роговицата е лесно приложим, неинвазивен метод, който е асоцииран с ранната диагноза на ДН. Лечението на ДН е основано на три главни принципа: 1) добър гликемичен контрол; 2) патогенетично лечение (извънгликемичния контрол) и 3) симптоматично лечение. Поради комплексния характер на патогенезата на ДН патогенетичното лечение остава сериозен проблем. Най-широко използваното средство е алфа-липоевата киселина, с доказан ефект и безопасност. Доказано е, че кратък курс на лечение с алфа-липоева киселина редуцира позитивните симптоми и има благоприятен ефект върху негативните. Дългосрочното лечение с медикамента има благоприятен ефект върху патогенезата ДН и подтиска прогресията ѝ.

Фармакологичното и нефармакологично лечение на невропатната болка е предизвикателство за съвременната медицина. Към класическите средства спадат трицикличните антидепресанти, селективните инхибитори на серотониновия обратен захват, антиконвулсантите. Приложение намира и капсаицинът. Опиодните аналгетици имат добър ефект при болезнената невропатия, но приложението им е ограничено поради страничните им ефекти, главно върху централната нервна система. Освен това тази група медикаменти не влияе на прогресията на невропатията. Към нефармакологичните методи за лечение се включва транскутанната електрическа нервна и мускулна стимулация.

Ключови думи:

усложнения на диабета, диабетна невропатия, диагноза

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DIABETIC NEUROPATHY

Part 1 - Diagnosis

Tsvetelina Vladimirova¹, Julia Petrova², Zdravko Kamenov¹

¹Clinic of Endocrinology, Alexandrovskia University Hospital, Medical University - Sofia

²Clinic of Nevrology, Alexandrovskia University Hospital, Medical University - Sofia

Summary

Diabetic neuropathy is the most prevalent chronic complication of diabetes, with multiple manifestations and risk factors, and complex pathogenetic mechanisms.

Among the various forms of DN, distal symmetric polyneuropathies and autonomic neuropathies, particularly cardiovascular autonomic neuropathy, are by far the most studied. Other forms of AN are gastrointestinal AN, urogenital AN, sudomotor dysfunction, abnormal pupillary function and possibly hypoglycaemia unawareness.

Approximately one of three diabetic patients is affected by distal symmetric polyneuropathy which represents a major health problem due to clinical manifestations such as excruciating neuropathic pain, diabetic foot ulceration and amputations which are associated with substantial morbidity, reduced quality of life, and increased mortality.

New modalities are now available that allow for an early detection of small fiber nerve pathology. Skin biopsy is a minimally invasive modality assessing the intraepidermal nerve fiber density in the lower extremity. Corneal confocal microscopy is a noninvasive method which has good reproducibility and may contribute to the early diagnosis of diabetic polyneuropathy.

Treatment of diabetic neuropathy is based on three principles: 1) multifactorial intervention aimed at (near-) normoglycemia; 2) treatment based on non-glycemic pathogenetic mechanisms; 3) symptomatic treatment. At present the most commonly used drug is alpha-lipoic acid. It is effective and safe drug which is used as a pathogenetic treatment in several countries. There is evidence to suggest that short-term treatment reduces the main symptoms and deficits of diabetic polyneuropathy and long-term treatment improves neuropathic impairments.

The symptomatic pharmacologic and nonpharmacologic treatment of chronic painful neuropathy remains a challenge for the physicians. Classical therapeutic options are tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, anticonvulsants. Capsaicin is also effective. Opioid analgesics are frequently being used to treat neuropathic pain, but it has to be kept in mind that they may exert side effects, particularly in the central nervous system, which may limit their use. Moreover, they do not slow the progression of the neuropathy. Nonpharmacologic options such as transcutaneous nerve and muscle stimulation should always be given consideration.

Key words:

Complications of diabetes, diabetic neuropathy, treatment

Диабетната невропатия (ДН) е най-честото усложнение на захарния диабет, което води до висока степен на инвалидизация и смъртност, и огромни финансови разходи. ДН е най-често срещаната невропатия в развитите страни. Тя води до повече хоспитализации и влошено качеството на живот, отколкото всички други диабетни усложнения и е причина за 50%-75% от нетравматичните ампутации. След развитието на автономна невропатия смъртността достига 25-50% в рамките на 5-10 г.

Невропатията, развиваща се при пациенти с диабет има хетерогенни клинични симптоми, различен тип на увреждане, развитие и патофизиологични промени. P.K.Thomas (1) и A.J.Boulton и сътр. (2) разделят невропатията на две групи: генерализирана и фокална/мултифокална (множествена мононевропатия) и радикулопатии - лумбосакрална, торакална и цервикална.

Пусков механизъм в патогенезата на ДН е продължителната хипергликемия и асоциираните

с нея редица метаболитни нарушения - активиране на полиоловия път, натрупване на крайни продукти на гликиране, оксидативен стрес и липидна пероксидация (3,4). Ефектът на тези фактори се реализира от една страна директно върху нервите, а от друга опосредствено - след първоначална увреда на микросъдовете на нервите (vasa nervorum) с последващо нарушение на ендоневралния кръвоток и исхемични неврални поражения. Тази класическа съдово/метаболитна концепция е добре издържана теоретично и подкрепена с множество експериментални и клинични данни.

Диабетна дистална сензорна или сензомоторна полиневропатия (ДСН)

Това е най-честата форма на ДН. Започва неусетно и нерядко симптомите ѝ стават причина за диагностицирането на диабета. развитието ѝ корелира в повечето случаи с давността на диабета. Протичането ѝ е интермитентно. ДСН започва от долните крайници, като в по-редки

случаи обхваща и горните. Освен възбудна неврологична симптоматика (като напр. болка), са налице и отпадни симптоми - хипестезия, рядко анестезия. При преглед обикновено се установява симетрична загуба на всички сензорни модалности. Като правило ДСН се съпровожда от автономна невропатия. От прегледа се установяват промени свързани с автономни нарушения – кожата е суха и топла. На местата с повишен натиск се образува калус, който се явява като чуждо тяло. Меките тъкани, които се намират между твърдите метатарзални глави и калканеуса от една страна и твърдия калус от друга, са подложени на повишен натиск, травмиране, деструкция и некротични промени. Това е началото на една бъдеща невропатна язва.

Клиничната оценка на ДСН може да бъде проведена на няколко нива с нарастваща точност и информативна стойност:

- ✓ Данни от анамнезата и неврологичния статус
- ✓ Качествено и полуколичествено изследване с достъпни и прости методи
- ✓ Количествено сензорно тестване
- ✓ Електрофизиологично изследване – ЕМГ (SNAP, NCV, F-вълни, оценка за наличие на денервация и др.)

С цел да се улесни снемането на анамнеза и да се обективизират и документират по стандартен начин видът и тежестта на оплакванията са въведени редица *точкови системи скали*, образуващи сборове от точки, базираци се на отговори на конкретни въпроси. Използват се различни *скали*, ориентирани към различни признаци и симптоми. За оценка на болката се прилагат:

- *Визуална аналогова скала на болката (BAS)* - хоризонтална линия представяща болката; единият ѝ край се асоциира с липса на болка, докато другия с най-тежка болка;
- *Вербална дескриптивна скала* - представлява модификация на BAS, при която се поставят описателни термини на болката по хода на линията;
- *Графична оценъчна скала* и др.
- *Въпросникът на МакГил* е създаден с оглед достатъчно точна характеристика на болката, за да може да бъде обработена информацията статистически. Състои се от три главни класове - сензорен, афективен, оценъчен и един допълнителен. Всеки от тях включва определен брой субкласове, съставени от опре-

делен брой термини описващи вида, характера, разпространението на болката.

- *Профилът на невропатните симптоми (Neuropathy Symptom Profile)* е въпросник, който съдържа 32 въпроса с алтернативен отговор по типа вярно/невярно, касаещи симптоми на невропатията.
- Най-широко използваната за клиничен скрининг точкова система е *NDS (Neurologic Disability Score)*. Тази тестова система се оказва много добър предиктор за развитие на язви на диабетното стъпало и най-добрия критерий за невропатията, освен това е лесно и бързо приложима. При нея се оценява:

1) вибрационния усет с камертона на Rydel-Seiffer по 8-степенна скала - отчитане $>6/8 = 0$ т.; $< 5/8 = 1$ т. Според D. Zigler отчитането трябва да е съобразено с възрастта: 21-40 г. възраст 5/8; 41-60 г. - 4,5/8; 61-71 г. 4/8; 72-82 г. 3,5/8;

2) термална чувствителност с Thio-Term; отчитане – разграничава = 0 т.; не разграничава = 1 т.;

3) тактилна чувствителност с монофиламент с Thio-Feel или при убождане с остър предмет (pinprick) - отчитане: чувства = 0 т.; не чувства = 1 т.;

4) изследване на Ахиловите рефлексии - отчитане: запазени = 0 т.; липсващи = 2 т.

Нарушенията в неврофизиологичните тестове за провеждане по моторните, сетивни и автономни влакна са първа количествена индикация за състоянието и по тази причина изследването им се препоръчва в ранната диагностика на ДН. Тези тестове служат като критерии за разграничаване на потвърдената диагноза на ДПН от вероятната или възможна диагноза. Липсата на промени в скоростта на нервното провеждане и амплитудата на моторните отговори не изключва напълно наличието на ДСН, тъй като тези тестове оценяват предимно функцията на по-дебелите и миелинизирани нервни влакна, докато за невропатията при болни със захарен диабет се приема, че започва да се развива по-често в тънките влакна. Диагностицирането на невропатията на тънките влакна е по-трудно и затова се замества с по-достъпните електрофизиологични методи за оценка на нервна проводимост.

Сравнително нови направления в диагнозата на ДН са *конфокалната микроскопия на роговицата* и *кожната биопсия*. Конфокалната микроскопия е неинвазивен метод за изследване на роговицата *ин vivo*. Използва се за оценка на морфологията на суббазалния роговичен нерв

плексус. Може да се прилага за ранна диагноза на ДН. Освен това посредством този вид изследване може да се оценят промените в нервните влакна след терапевтична интервенция. Патологични изменения в нервни влакна са често срещани при пациенти с ДПН и са асоциирани с тежестта на клинична изява. Методът показва висока чувствителност и специфичност при диагнозата на невропатиите. *Кожната биопсия* е минимално инвазивно изследване, с което се оценява интраепидермалната плътност на нервните влакна в долните крайници. Взима се малко количество тъкан с 3-мм игла и с помощта на имунохистохимичен или имунофлуоресцентен метод се изследва аксонален маркер PGP (protein gene product) 9.5. Нови кожни маркери като CD31 – маркер за субепидермалните ендотелни клетки, CD207-маркер за плътността на епидермалните Лангерхансови клетки, GAP43 – маркер за регенерацията на нервните влакна се използват за оценка на ранните нервно-съдови увреждания при ДН. Проспективни проучвания отразяват тяхната предиктивна стойност за развитието и прогресията на ДН.

Според минималния брой критерии за ДПН се дефинират следните диагностични нива:

Възможна ДПН - включва симптоми: хипестезия, възбудни сетивни симптоми като изтръпване, боцкане, мравучкане предоминантно в долните крайници (пръстите на крака, стъпалото и подбедрицата); или клиничният статус - симетрична загуба на сетивност и отслабени или липсващи ахилови рефлекс;

Вероятна ДПН - наличие на комбинация от симптоми и промени в неврологичния статус за невропатия, поне два или повече от следните: невропатни симптоми, дистална хипестезия, отслабени или липсващи рефлекс;

Потвърдена ДПН - нарушение в тестовите за нервно провеждане, както и наличие на симптом/и и признаци на невропатия;

Субклинична ДПН - абнормен тест за нервно провеждане (NCV) - липсват признаци и симптоми.

Остра сензорна (болезнена) невропатия

Това е особен (атипичен) вариант на ДН.(5-7) Най-съществения симптом при всички пациенти е болката. Клиничният спектър е широк и може да включва изразена загуба на телло, депресия и често ерекtilна дисфункция при мъжете. Чести оплаквания са постоянна, изгаряща болка в краката, хиперестезия и много често внезапни,

остри, пробощащи или подобни на електричен шок усещания в краката. При клинично изследване не се откриват изразени отклонения - моторните функции са запазени, рядко има отслабен ахилов рефлекс, а при сензорно тестване се установява алодиния. Острата болезнена невропатия се асоциира с лош гликемичен контрол, нерядко след кетоацидоза. От друга страна обаче тя може да се развие и след бързо подобряване на гликемичния контрол. Състоянието неправилно се нарича „инсулинов неврит“, тъй като може да бъде индуцирано и от орални хипогликемизиращи средства и патогенезата му не е напълно уточнена, но излиза от рамките само на възпалителния процес (неврит). Вероятно болезнената невропатия е свързана с неврална исхемия, дължаща се на рязкото подобряване на гликемичния контрол. Предполага се, че при резки колебания на кръвната захар се стига до промени в кръвотока и разгръщане на „феномена на открадването“ с артерио-венозно шънтиране и исхемия на ендоневриума.(8) Най-важен фактор в лечението е достигане на стабилен гликемичен контрол. (9,10) Като правило болезнената невропатия има склонност към обратно развитие.(11)

Диабетна автономна невропатия (ДАН)

ДАН е заболяване на автономната нервна система, развиващо при пациенти с диабет и предиабет. ДАН може да засегне функциите на сърдечно-съдовата, гастроинтестиналната, урогениталната и др. системи, както и судомоторната функция.

Кардиална автономна невропатия (КАН)

Това е най-често изследваната автономна невропатия поради две основни причини : високия сърдечносъдов риск, който носи, както и добре стандартизираната и достъпна методика за нейното диагностициране и проследяване. Честотата ѝ варира от 2,5 до 50% като факторите, които повлияват честотата, са давността на диабета, възрастта на пациентите и използваните диагностични критерии. Предиктори на КАН са лошият гликемичен контрол, наличието на ДПН, нефропатия, ретинопатия, стойностите на АН, нивата на холестерола и триглицеридите.(12) Анализът на лонгитудинални студии при пациенти с КАН установяват средно 30% морталитет в първите 5 години.(13-17) Най-високи са честотите при симптоматични пациенти с анагажиране и на двата отдела на автономната нервна система. В

проспективни студии е доказана връзката между КАН и големите сърдечно-съдови събития. (18). При наличие на КАН 24% от диабетиците без миокарден инфаркт, проследени за срок от 4,5 г. са реализирали коронарен инцидент, докато при липса на КАН този процент е бил 7.

Методите за диагностика на КАН са относително най-достъпните и добре стандартизирани. Използват се пет теста за оценка на двата отдела на автономната нервна система - три за изследване на парасимпатикуса - следят се промените в сърдечната честота: регистриране на дихателната аритмия, тестът на Валсалва, реакция на сърдечната честота при изправяне и два теста за симпатикуса - следят се стойностите на АН: реакция на систолното АН при изправяне и промяна в диастолното АН при стискане на динамометър. (19) Пациенти с диабет с белези на КАН като необяснима тахикардия, ортостатична хипотония и лош толеранс към физическо натоварване, трябва да бъдат изследвани за наличие на КАН. Скринингът за КАН трябва да се извършва при поставяне на диагнозата на тип 2 ЗД и 5 години след диагнозата на ЗД тип 1. Наличието на един абнормален тест е белег за възможна или ранна КАН. Наличието на два или повече абнормални теста потвърждават диагнозата.

За по-голяма достоверност в оценката на автономните нарушения допълнително се провеждат:

- Спектрален анализ на вариабилитета на СЧ - използва като индикатор за сърдечния автономен контрол. Той може да бъде реализиран по два основни начина – статистическа обработка на R-R интервалите (time-domain analysis) или чрез спектрален анализ на серия успешно реализирани R-R интервали. Съществено предимство на мощностния спектрален анализ е, че вариабилитетът на СЧ може да бъде отчетен в различни честотни области, което дава възможност за по-кратко участие на пациента. Мощностният спектър на сърдечната честота обикновено е разделен на две честотни ленти: ниска и висока. Високочестотният компонент се счита за маркер на вагусовата активност, а нискочестотният се влияе от вагусовата и симпатикусовата активност. Както високочестотният, така и нискочестотният компоненти са намалени при пациенти с КАН.
- Сцинтиграфските методи - използват белязани норепинефринови аналози, които активно се поглъщат от симпатикусовите

нервни терминали в сърцето. Целта е неинвазивно определяне на симпатикусовата инервация на сърцето. При ЗД се намалява тяхното поглъщане.

Гастроинтестинална автономна невропатия (ГИАН)

ГИ симптоми са сравнително чести при пациенти с диабет. Трябва обаче да се отбележи, че въпреки високата честота, е по-вероятно симптомите да бъдат свързани с други фактори, различни от автономната дисфункция. Типични са няколко нарушения:

Езофагеална ентеропатия - среща се при 50% от пациентите с диабет и е асоциирана с регургитация, дисфагия и склонност към лекарствено-индуцирани ерозии и стриктури.

Гастропареза - засяга 40% от пациентите с дългогодишен диабет. Подозира се при пациенти с диспептични оплаквания: ранно насищане и чувство за препълване след нахранване, гадене, повръщане, загуба на тегло. Симптомите са по-често срещани при лош гликемичен контрол. (20) При пациенти на инсулинолечение гастропарезата стои в основата на постпрандиални хипогликемии. (21) Сцинтиграфското изследване на стомашната евакуация се счита за златен стандарт. Осъществява се лесно и неинвазивно. Трябва да се провежда в условията на еугликемия или поне при стабилизирани гликемичен контрол.

Урогениталната невропатия включва редица нарушения, като най-добре проучени от тях са еректилната дисфункция и мехурната дисфункция.

Еректилна дисфункция (ЕД)

Честотата сред диабетици варира между 35 до 90%. Невропатията е една от водещите причини за ЕД заедно с гликирането на еластините влакна, периферната вазопатия, ендотелната дисфункция, хормонални промени, физиологични фактори, някои медикаменти и психологически фактори. (22) Очертаната мултифакторна патогенетична схема обяснява защо ЕД е 3 до 4 пъти по-честа при диабетици, отколкото в общата популация. В рамките на първите 10 години от диагностицирането на диабета при повече от половината мъже се установява ЕД. (23) Честотата ѝ се увеличава от 9%, във възрастовия интервал 20-29 г., до 95% - в над 70 г., и това нарастване корелира с давността на диабета, лошия метаболитен контрол и усложненията. Във всички проучвания с еректогенни медикаменти ефективността при диабетните субгрупи е по-ниска

от тази при недиабетните. Редица проучвания подкрепят значимостта на ЕД като предиктор на сърдечносъдови събития, както и асоциацията ѝ с тиха миокардна исхемия при 3Д тип 2. Поставянето на диагнозата изисква подробна анамнеза на пациента. Използването на въпросници International Index of Erectile Function, Sexual Encounter Profile и др. е най-използвания метод за уточняване на честотата и тежестта на ЕД. При пациенти резистентни на фосфодиестеразни инхибитори полезни могат да бъдат Доплеровото изследване на пенилните съдове, изследване на булбо-кавернозен рефлекс, симпатиковия кожен отговор и др. (24) Въпреки че ЕД е част от автономната дисфункция, честотата на ЕД при пациенти с ДАН и честотата на ДАН при пациенти с ЕД рядко са обект на анализ в епидемиологични проучвания поради по-сложните диагностични методики на ДАН. При жените също се установяват нарушения в периферния сексуален отговор (възбуда и лубрикация), но те са по-слабо изучени.

Мехурна дисфункция (МД)

Тя може да настъпи като резултат от увреждане на детрузора, неврална дисфункция и дисфункция на уротела. Честотата ѝ варира между 43% до 87% при пациенти с диабет тип 1 и 25% при 3Д тип 2. Състоянието се характеризира с намален усет за напълване, повишен капацитет на мехура и намален контрактилитет. МД е резултат от увреждане на миелинизирани аферентни влакна с последваща дегенерация на немиелинизирани еферентни влакна, детрузорен хипоконтрактилитет, намален дебит при микция,

непълно изпразване на мехура, повтарящи се асцендентни инфекции.

Оценката на диабетната МД трябва да бъде направена при всеки пациент с рекурентни инфекции на пикочните пътища, инконтиненция или палпиращ се пикочен мехур. (25) Диагнозата се поставя след оценка на бъбречната функция, урокултури, постмикционно ултразвуково изследване за измерване на остатъчната урина, цистометрия и цистография в хода на микцията за обективизиране на мехурната чувствителност, промените в налягането при изпълване на мехура с определен обем вода или при уриниране. Необходимо е да бъдат изключени други причини като хормонален дефицит, простатна хиперплазия, уретрална или меатусна стеноза и др.

Судомоторна дисфункция

ДАН предизвиква судомоторна дисфункция и сухота на кожата, която се явява предиспозиция към фисури, инфекции и улцерации. Тестуването за судомоторна дисфункция определя размера, разпространението и локализацията на дефицитите в симпатиковата холинергична функция. Използват се количествен судомоторен аксон рефлекс тест, sweat imprint method (потен отпечатък) и терморегулаторен потен тест. (26) Судомоторните нарушения се развиват само при напреднала соматична невропатия и се развиват по-късно от вагусовите нарушения. Судомоторната функция зависи от възрастта и пола. Необходими са още епидемиологични и лонгитудинални проучвания за оценка СД. (19)

Лечението на диабетната невропатия е обект на втората част от този обзор.

Библиография

1. Thomas PK. Classification, differential diagnosis and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 1997;46 (Suppl. 2)
2. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D, American Diabetes Association. Diabetic neuropathy: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28:956-62
3. Dyck PJ, Davies JL, Clark VM, Litchy WJ, Dyck PJ, Klein CJ, Rizza RA, Pach JM, Klein R, Larson TS, Melton LJ 3rd,
4. O'Brien PC. Modeling chronic glycemic exposure variables as correlates and predictors of microvascular complications of diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2282-288
5. Pfeifer MA, Weinberg CF, Cook DC, et al. Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. *Diabetes Care* 1984;7:447-53
6. Watkins PJ. The natural history of diabetic neuropathies. *QJ Med* 1990;77:1209-18
7. Tomlinson DR, Ferryhough P, Diemel LT. Neurotrophins and peripheral neuropathy. *Phylos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1996;351:455-62
8. Петрова Ю., Каменов З. Съдови промени на долните крайници при диабетна полиневропатия. Диагностичен и терапевтичен ултразвук 2000;8(1):32-35
9. O'Brien PC, Dyck PJ. Procedures for setting normal values. *Neurology* 1995;45(1):17-23
10. Arezzo JC. The use of electrophysiology for the assessment of diabetic neuropathy. *Neurosci Res Commun* 1997;21:13-23
11. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000;404:787-90
12. Witte DR, Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Kempler P, Fuller JH, EURODIAB Prospective Complications Study Group. Risk factor for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2005;48:164-171
13. O'Brien OA, McFadden JP, Corral RJM. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med* 1991;290:495-502

14. Navarro X, Kennedy WR, Sutherland DE. Autonomic neuropathy and survival in diabetes mellitus: effects of pancreas transplantation. *Diabetologia* 1991;34 Suppl 1: S108-12
15. Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet Med* 1993;10:820-4
16. Sampson MJ, Wilson S, Karagiannis P. Progression of diabetic autonomic neuropathy over a decade in insulin-dependent diabetics. *Q J Med* 1990;75:635-46
17. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med* 1980;49:95-108
18. Hume L, Oakley GD, Boulton AJ, Hardisty C, Ward JD. Asymptomatic myocardial ischemia in diabetes and its relationship to diabetic neuropathy: an exercise electrocardiography study in middle-aged diabetic men. *Diabetes Care* 1986;9:384-8
19. Каменов З. Диабетна невропатия 2006; 198-204, 24-242, 257-260, 329-332
20. Jones KL, Russo A, Stevens JE, Wishart JM, Berry MK, Horowitz M. Predictors of delayed gastric emptying in diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1264-1269.
21. Horowitz M, Jones KL, Rayner CK, Read NW. "Gastric hypoglycaemia: an important concept in diabetes management. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18:405-407
22. Varkonyi T, Kempler P. Erectile Dysfunction. In *Diabetes in Old Age*. 3rd ed. Sinclair A, Ed New York, John Wiley and Sons, 2009;149-164
23. Vinik A, Richardson D. Erectile dysfunction in diabetes. *Diabetes Reviews*. 1998;6:16-33
24. Hamdan FB, Al-Matubsi HY. Assessment of erectile dysfunction in diabetic patients. *Int J Androl* 2009;32:176-185
25. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26:1553-79
26. Каменов З, Автореферат на дисертация за д.м.н. на тема „Клинични и експериментални изследвания при диабетна невропатия“ 2010; 86-97, 104-108, 127-132.

Адрес за кореспонденция:

*Проф. Здравко Каменов
Клиника по ендокринология
УМБАЛ „Александровска“
Медицински университет-София
ул. „Св. Г. Софийски“ 1
1431 София
моб.: 0887726683
e-mail: zkamenov@hotmail.com*

Address correspondence:

*Zdravko Kamenov
Clinic of Endocrinology,
Alexandrovskia University Hospital,
Medical University - Sofia
1 St. G. Sofiiski Str.
1431 Sofia, Bulgaria
Mob.: 0887726683
E-mail: zkamenov@hotmail.com*

ДИАГНОЗА И ЛЕЧЕНИЕ НА ДИАБЕТНАТА НЕВРОПАТИЯ

ЧАСТ 2 - ЛЕЧЕНИЕ

Цветелина Владимирова¹, Юлия Петрова², Здравко Каменов¹

¹Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет-София

²Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет-София

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DIABETIC NEUROPATHY

PART 2 – TREATMENT

Tsvetelina Vladimirova¹, Julia Petrova², Zdravko Kamenov¹

¹Clinic of Endocrinology, Alexandrovskia University Hospital, Medical University - Sofia

²Clinic of Neurology, Alexandrovskia University Hospital, Medical University - Sofia

Диабетната невропатия (ДН) е най-честото усложнение на захарния диабет, което води до висока степен на инвалидизация и смъртност и до огромни финансови разходи. ДН е най-често срещаната невропатия в развитите страни. Тя води до повече хоспитализации отколкото всички други диабетни усложнения, до влошено качеството на живот и е причина за 50%-75% от нетравматичните ампутации. След развитието на автономна невропатия смъртността достига 25-50% в рамките на 5-10 г.

В първата част на този обзор разгледахме диагнозата на диабетната невропатия. Във втората част обект на внимание ще е лечението на ДН, което може да бъде симптоматично и патогенетично.

В основата на *патогенетичното лечение* стои добрия гликемичен контрол както и приложение на някои медикаменти. Големи надежди се залагаха на алдозо-редуктазните инхибитори, аминокванидина, инхибиторите на протеинкиназа С и др, но те не ги оправдаха. Причините за това могат да се търсят в различни посоки. ДН има може би най-сложната патогенеза от всички диабетни усложнения и е много трудно само с един медикаментозен подход да се подтиснат всички патогенетични пътища. Експерименталните животински модели (най-често остри въздействия - стрептозотцин и алоксан) се отличават значително от патогенетичните събития при хората. В клиничните изпитвания иницирането на лечението е като правило късно – след като повечето периферни нерви са увредени необратимо. На фона на тази неоптимистична картина едно от много малкото средства за патогенетич-

но повлияване на ДН, с натрупан достатъчно голям предклиничен и клиничен доказателствен материал е АЛА.

Алфа-липоевата киселина е нискомолекулно (късоверижна мастна киселина с 8 въглеродни атома), физиологично съществуващо вещество, което се приема с растителна и животинска храна или се синтезира *de novo* от октаноева киселина и серен донатор в черния дроб.(1,2) Там се осъществява и метаболизирането ѝ чрез бета-окисление.

Наличието на две SH-групи дава възможност за двупосочни преходи от окислено в редуцирано състояние, с което формира редокс-система с редуциращ (антиоксидантен) и окисляващ (проксидантен) елементи. Вътреклетъчно АЛК се редуцира до дихидролипоева киселина (ДХЛК), част от която се излъчва в екстрацелуларното пространство. Така действието на АЛК и ДХЛК се осъществява вътре- и извънклетъчно. АЛК има мощен антиоксидантен ефект, който се реализира поне по три различни механизма: директно инактивира ROS (включително супероксидните радикали) поради ниския си редокс потенциал възстановява други ендogenous антиоксиданти като глутатион, витамин С и Е; стимулира синтеза на глутатион; като хелатор на метали намалява генерирането на ROS чрез метал-катализирани реакции. (3,4,5)

В нервната система АЛК подобрява ендоневралния кръвоток, намалява липидната пероксидация, нормализира нарушената функция на редокс-чувствителния транскрипционен нуклеарен фактор, оптимизира ендоневралния метаболизъм и увеличава миоинозитола, коригира де-

фицитите на неврпептидите, осъществява невропротекция, подобрява съотношението НАД⁺/НАДН и активността на супероксиддисмутаза и каталазата.(6)

В съдовете има превантивен ефект по отношение на дисфункцията на ендотел-зависимите хиперполяризиращ фактор и NO, намалява индуцираната от AGE-албумин експресия на VCAM-1 и моноцитната адхезия към ендотела, ограничава диабет-индуцираните морфологични промени в аортата, намалява липидната пероксидация и протеиновото гликиране и увеличава Na⁺/K⁺ и Ca⁺⁺ АТФ-азна активност в човешки еритроцити, подобрява SOD-индуцираната релаксация на аортата при диабетни плъхове, профилактира ранните гломерулни увреди, потенцира ендотелната NO-синтеза.

Първоначално АЛК беше въведена в Германия през 1959 г. за лечение на чернодробна интоксикация с *amanita phalloides*, а малко по-късно навлезе в лечението на ДН, където се натрупа вече сериозен международен опит. През последните години бяха проведени няколко рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани студии, които потвърдиха благоприятния ефект от лечението, включително с електрофизиологично обективизиране при периферна и автономна ДН. Данните от тези проучвания са обобщени в метаанализ от екипа на D. Ziegler. Авторите обобщават резултатите за ефективността и поносимостта на Thiocetacid при 1258 участници (716 на лечение с АЛА и 542 на плацебо) със симптоматична ДН. След 3-седмично интравенозно лечение с 600 мг АЛА дневно се отчита 24.1% подобрене в Total Symptom Score и 16% в Neuropathy Impairment Score на долни крайници- NIS-LL, което е могло да бъде отчетено още от 8-ия ден. Честотата на страничните ефекти при АЛА не е достигнала статистически достоверна разлика в сравнение с тази в плацебо групата. Авторите правят извод, че лечението с АЛК е безопасно и води до достоверно подобрене както в симптоматиката, така и в изследваните с обективни методи неврологични дефицити.

Алфа-липоевата киселина се характеризира с по-широк антиоксидантен спектър – вътре- и извънклетъчно действие, в хидрофилна и липофилна среда. Това обяснява и балансираното ѝ действие в условията на комплексния диабетен оксидативен стрес, документирано в редица студии.

Вазодилататори - съдовата теория недвусмислено предполага благоприятен ефект на всяко лекарство, което има способността да дилатира *vasa nervorum* и по-специално да подобри ендоневралния кръвоток. Интервенцията трябва да бъде ранна, защото в експерименти беше

доказано, че ендоневралната хипоперфузия се развива още през първата седмица от индуцираното хипогликемично състояние (7). Особено благоприятен е ефектът на АКЕ-инхибиторите (8) и АРБ (9,10). Причините могат да се търсят в спецификата на действието им - блокиране на активираната от хипергликемията РААС система, тъй като в недиабетни условия нито остро, нито хроничното приложение на тези медикаменти не повлиява невралния кръвоток. При пациенти с диабет бяха установени завишени локално-съдови и циркулиращи нива на АКЕ (11). АКЕ инхибиторите и АРБ са средства на избор за лечението на АХ при диабетици и профилактика/лечение на диабетната нефропатия, като включването им в терапевтичната схема става на все по-ранен етап – още при нормотония и микроалбуминурия. Редица малки клинични проучвания потвърдиха благоприятния ефект на АКЕ инхибиторите: лизиноприл (количествени сензорни тестове и NCV) (12,13), трандолаприл, който в 12-месечно плацебо-контролирано проучване значимо забавя развитието на ДН (14).

Простагландините също са обект на активни изследвания, особено в Япония. Субституцията с PGE1 включени в липидни микросфери, кумулиращи в съдови лезии, показва добър ефект при едно двойно-сляпо проучване върху 364 пациенти, включително с изследване на скоростта на нервното провеждане (15). Химическата нестабилност на простагландините налага използването на негови аналози - Iloprost в експерименти. В малки клинични проучвания се установи субективно, но не и обективно подобрене. Значително по-слабо са изследвани възможностите за повлияване на тромбосановия метаболизъм. Необходими са по-мощни проучвания, които да утвърдят мястото на простагландините в лечението на ДН.

Алдозо-редуктазните инхибитори (АРИ) блокират скорост-определящ ензим на полиоловия път, като активността им е най-висока в Швановите клетки, откъдето и протективния ефект на АРИ е най-изразен в миелинизираните нервни влакна. Описани са редица предимно експериментални положителни ефекти на АРИ, касаещи различни сериозни нарушения: намаление на невроналните осмолити, намалени неврорастежни фактори, оксидативен стрес, увеличена активност на РКС, намалена активност на невралната Na⁺/K⁺-АТФ-аза, загуба на съдова реактивност в нерва, намаление на невралния кръвоток и исхемия.(16,17) Успоредно с това обаче се установява известно повишаване на имунореактивността в съдовите лезии, отчетена по антителата срещу ALEs. Резултатите от клиничните проучвания са разно-

посочни, често противоречиви, което може да се обясни с различна невронална пенетрация или странични ефекти на медикамента, или в дизайна - схеми, продължителност, дози, изследвани параметри, стадий в развитието на АН. Може да се обобщи, че около 60% от пациентите са показали подобрене в един или повече от изследваните показатели от субективен или обективен характер. АРИ могат да забавят прогресията на ДН, но само ако лечението с тях е започнато рано - още през безсимптомния период.

Инхибитори на формирането на късните продукти на гликирането - Advanced Glycation End products (AGEs-инхибитори) - в тази група се включват аминоквинидинът и пиридоксаминът. Те инхибират както глюкооксидативното, така и липооксидативното белтъчно модифициране - AGE/ALE-инхибитори. Най-добре е проучен аминоквинидинът. Инхибира неензимното гликиране като инактивира агресивните дикарбонилни междинни продукти, получени след окислението на енедиолните производни на продуктите на Амадори. При високи дози аминоквинидинът потиска и активността на индуцируемата NO-синтетаза, която за разлика от конститутивните ендотелна и невронална изоформи под влияние на цитокини може да генерира прекомерно количество NO с неблагоприятна роля в ДН. (18) Експериментални данни показват увеличаване скоростта на провеждане и възстановяване на ендоневралния кръвоток, както и благоприятен ефект върху структурата на нерва при приложение на аминоквинидин. Макар, че бяха проведени някои ограничени клинични наблюдения, аминоквинидинът не се утвърди за лечение поради токсичността си.

Миоинозитол - намалението на миоинозитола е друго звено в полиоловия патогенетичен механизъм. Той има значение за метаболизма на фосфоинозитидите и определя функцията на Na⁺/K⁺ АТФ-аза чрез модулиране активността на протеинкиназа С (19). Освен с увеличаване на конкурентния нейонен интрацелуларен осмолит - сорбитола, редукцията на миоинозитола може да се свърже и с компетитивно инхибиране от глюкозата на неговия трансмембранен транспорт. Вероятно намалението на миоинозитола засяга определени, критични за фосфатидилинозитол-синтезата участъци в клетката. Експерименталните данни не бяха обнадеждаващи и клиничните проучвания потвърдиха скромния ефект от лечението с миоинозитол.

Антиоксиданти - ЗД е състояние на значително повишен оксидативен стрес, което предполага благоприятен ефект от приложението на антиоксиданти. Действието на ROS и други агресивни

радикали се осъществява както извън-, така и вътреклетъчно. Съответно на това антиоксидантите се характеризират с различен периметър на действие, но между тях съществуват взаимодействия за съгласуване на цялата антиоксидантна защита. В по-широк смисъл контролът на всеки процес, генериращ ROS може да се разглежда като превенция на оксидативния стрес, а медикаментите които са използвани могат да се класифицират като антиоксиданти. Така например аторвастатинът води до намаляване на оксидативния стрес, отчетен по уринната екскреция на 8-хидрокси-2-деоксигуанозин. По различни механизми при пролонгирания оксидативен стрес при ЗД плазмените нива на витамин С са намалени. Приложението на 2x500 мг дневно за 4 месеца при възрастни пациенти със ЗД2 е довело до намаление на нивата на плазмените свободни радикали и кореспондиращо намаление на общия и LDL- холестерол и триглицеридите (20). При деца със ЗД1 приложението му за 1 година води до подобрене на гликемичния контрол и снижаване маркерите за оксидативен стрес. Тези и редица други проучвания с подобни резултати показваха благоприятен ефект на витамин С при диабет, който беше очакван и от теоретична гледна точка. Съществуват обаче и сериозни съмнения относно ползата от приложението на високи дози. Прегледът на литературата показва, че целесъобразността им не може да бъде доказана, особено при постменопаузални жени. В едно двойно-сляпо рандомизирано проучване при постменопаузални жени беше установена по-изразена прогресия на атеросклерозата при прием на комбинация от 400 IU витамин Е и 500 мг витамин С. Голямото Nurses' Health Study установи благоприятен ефект от витамин С във всички групи, но в него нямаше субанализ за жените с диабет, приемали по-високи дози. Студията в които се демонстрира благоприятен ефект на високи дози аскорбинова киселина, обикновено са с малка продължителност. Най-вероятно за по-дълъг период на употреба настъпват промени в антиоксидантните взаимоотношения, които са различни от тези при остро приложение.

Витамин Е е изследван по-обстойно при диабет. В експериментални модели беше демонстриран благоприятен ефект на намаление на LDL-пероксидирането, оптимизиране обмяната на мастни киселини, подобряване на кръвотока и морфометрични показатели на автономните инервация на сърцето. (21,22). Малки клинични проучвания при диабет показваха благоприятен ефект върху показателите на оксидативен стрес, ендотелната функция при ЗД1, но не и при ЗД2, намаление на LDL-окислението при висока доза. Въпреки

тези позитивни данни и тук има известни резерви с нееднозначни резултати по отношение на неопластични и сърдечно-съдови фактори.

Витамини от група В се използват при лечението на различни неврологични заболявания, включително ДН.

Витамин В1 (тиамин) се превръща вътреклетъчно в тиамин пирофосфат, който участва като коензим в редица метаболитни пътища, в които се метаболизира глюкозата - цикъл на Кребс, окислително фосфорилиране, пентозофосфатен път. Има основание да се приеме, че тиаминът потиска продукцията на лактат и неензимното гликиране на някои протеини в неврона. Ентералната му резорбция е много ограничена, венозното му приложение понякога предизвиква анафилактични реакции, а мускулната апликация може да доведе до гастро-интестинални оплаквания. С много по-добра ентерална резорбция, пенетрация през кръвно-мозъчната бариера, невронална кумулация и интрацелуларна конверсия до тиамин пирофосфат е бенфотиамина.

Витамин В6 (пиридоксин) е коензим в метаболизма на аминокиселините и инхибира неензимното гликиране в по-висока степен от аминоквинидина.

Витамин В12 (кобаламин) играе ключова роля в ДНК-синтезата и миелинизацията. Клинични проучвания установиха благоприятен ефект от приложението на трите витамина. (23)

Симптоматичното лечение на болезнената диабетна невропатия представлява друг аспект от лечението на ДН. При тази форма на диабет се прилагат антиепилептичните медикаменти, трицикличните антидепресанти, селективните инхибитори на серотониновия обратен захват.

Механизмът на действие на **антиепилептичните медикаменти** включва блокада на Na^+ канали, потенциране ефекта на ГАМК, блокада на Ca^{++} канали, антагонизъм на глутамата в NMDA рецептора. (24)

С доказан добър ефект върху невропатната болка са габапентин, прегабалин, ламотрижин.

Дълги години **трицикличните антидепресанти** (ТА) се използват за лечение на невропатната болка, много често като средства на избор. Две трети от лекуваните с трициклични антидепресанти за болезнена ДН пациенти са имали подобрение, но при една пета от тях страничните ефекти са били неприемливи. (25) Най-голяма база данни е натрупана за амитриптилин. Приложението му е свързано с антихолинергични странични ефекти като ортостатична хипотония и аритмии. (26) На базата на метаанализ на 50 студии с 19 антидепресанти и общо 2515 участници с различни форми на болезнена невропатия се достига до извода, че ТА са ефективни

при невропатна болка, като най-сериозни основания има за амитриптилин.

За **селективните инхибитори на обратния захват на серотонина (SSRI)** все още няма достатъчно натрупани данни, което прави невъзможна преценката за най-ефективен антидепресант. Данните за SSRI, получени до момента показват по-малка ефективност от тази на ТА. (26,27)

Tramadol - в едно двойно-сляпо, плацебо-контролирано паралелно, 42-дневно проучване при 131 пациенти, трамадол в дневна доза 210 мг сигнификантно е подобрил болевите скорове, физическата и социална дейност при лекуваните с него 65 души. При открито проследяване на 117 от тези пациенти за 6 месеца се установява продължителен благоприятен ефект от лечението. Могат да се предписват и по-мощни опиоиди, но трябва да се има предвид, че те нямат ефект върху патогенезата на ДН и имат разнообразни странични ефекти. (28)

Локалните средства имат редица предимства - минимални системни странични ефекти и междулекарствени взаимодействия, не се налага титриране на дозата. **Капсаицинът** е екстракт от люти чушки. Първоначално води до активиране, а в последствие до намаляване на субстанция Р в немиелинизираните кожни фибри. Едно мултицентрово плацебо контролирано проучване с приложение на 0,075% капсаицинов крем при 250 пациенти за 8 седмици демонстрира намаление на болката при голяма част от тях. Необходимо е обаче по-продължително проследяване на пациентите поради структурните промени в С-влакната, които настъпват след продължително лечение.

Към **физикалните методи** на лечение се включват транскутанната електрическа стимулация на нервните влакна, акупунктурата, стимулация на гръбначния мозък.

Според препоръките на IV-ата международна конференция върху механизмите и лечението на невропатната болка, като средство на първи избор се посочват габапентина, 5%-ов лидокаинов пластир, опиоидни аналгетици, трамадол, трициклични антидепресанти. Дозата трябва да бъде титрирана на базата на положителния отговор, комплайънса на пациента и страничните ефекти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диабетната невропатия е най-честото, най-сложното в патогенетичен аспект, най-многоликото в клиничен аспект и най-трудното в терапевтичен аспект диабетно усложнение. Най-важното за успешната превенция и забавяне на развитието на ДН е да се търси тя активно от лекаря и лечението да бъде започнато своевременно.

Библиография

1. Jordan SW and Cronan JE Jr. Biosynthesis of lipoic acid and posttranslational modification with lipoic acid in *Escherichia coli*. *Methods Enzymol* 1997;279:176-83
2. Wada H, Shintani D, and Ohlrogge J. Why do mitochondria synthesize fatty acid? Evidence for involvement in lipoic acid production. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:1591-6
3. Каменов З. Диабетна невропатия 2006; 198-204, 24-242, 257-260, 329-332
4. Packer L, Witt EH, and Tritschler HJ. Alpha-Lipoic acid as biological antioxidant. *Free Radic Biol Med* 1995;19:227-50
5. Suzuki YJ, Tsuchia M, Packer L. Thiocetic acid and dihydrolipoic acid novel antioxidants which interact with reactive oxygen species. *Free Radic Res Commun*. 1991;15:255-63
6. Ziegler D., Nowak H. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med.*, 2004;21:114-21
7. Cameron NE, Cotter MA, Low PA. Nerve blood flow in early experimental diabetes in rats: relation to conduction deficits. *Am J Physiol*. 1991;261:E1-8
8. Cameron NE, Cotter MA, Robertson S. Angiotensin converting enzyme inhibition prevents the development of muscle and nerve dysfunction and stimulates angiogenesis in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia*. 1992B;35:112-18
9. Maxfield EK, Cameron NE, Cotter MA, Dines KC. Angiotensin II receptor blockade improves nerve function, modulates nerve blood flow and stimulates andoneural angiogenesis. *Diabetologia*. 1993;36:1230-7
10. Maxfield EK, Love A, Cotter MA, Cameron NE. Nerve Function and regeneration in diabetic rats: effects of ZD-71155, an AT₁ receptor antagonist. *Am J Physiol*. 1995;269:E530-7
11. Hallab M, Bled F, Ebrau JM, et al. Elevated serum angiotensin I converting enzyme in type I, insulin dependent diabetic subject with persistent microalbuminuria. *Acta Diabetol*. 1992;29:82-5
12. Reja A, Tesfaye S, Harris ND, Ward JD. Is ACE inhibition with Lisinopril helpful in diabetic neuropathy? *Diabet Med*. 1995;4:307-9
13. Al-Memmar A, Wimalaratana HSK, Millward BA. Lisinopril improves nerve function in insulin-dependent diabetic patients with neuropathy: a preferential effect on small fibers (abstract). *Diabet Med* 1996;13:91
14. Malik AR, Williamson S, Abbot C, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomized double-blind controlled trial. *The Lancet*. 1998;352:1978-81
15. Toyota T, Hirata Y, Ikeda, et al. Lipo-PGE1, a new lipid –encapsulated preparation of prostaglandin E1: placebo and PGE1- controlled multicenter trials in patients with diabetic neuropathy and leg ulcers. *Prostaglandins*. 1993;46(5):453-68
16. Green DA, Stevens MJ. The sorbitol-osmotic and sorbitol-redox hypotheses. In: LeRoith D, Olefsky JM, Taylor S, editors. *Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text*. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven. 1996;801-9
17. Cameron NE, Cotter MA, Dines KC, Maxfield EK, Carey F, Mirreles DJ. Aldose reductase inhibition, nerve perfusion, oxygenation and function in streptozotocin-diabetic rats: dose-response considerations and independence from a myo-inositol mechanism. *Diabetologia*. 1994;37:651-63
18. Corbett JA, Tilton LJ, Chang K, et al. Aminoguanidine, a novel inhibitor of nitric oxide formation, prevents diabetic vascular dysfunction. *Diabetes*. 1992;41:552-6
19. Tomilson, DR. Polyols and myoinositol in diabetic neuropathy-of mice and men. *Mayo Clin Proc*. 1989;64:1030
20. Paolisso G, Balbi V, Volpe C, Varrichio G, Gambardella A, Saccomanno F, Ammendola S, Varrichio M, D'Onofrio F. Metabolic benefits deriving from chronic vitamin C supplementation in ages non-insulin dependent diabetics. *J Am Coll Nutr*. 1995;14:387-92
21. Li D, Devaraj S, Fuller C, Bucala R, Jialal I. Effect of alpha-tocopherol on LDL oxidation and glycation: in vitro and vivo studies. *J Lipid Res*. 1996;37:1978-86
22. Shinozaki K, Tekada H, Inazu M, Matsumiya T, Takasaki M. Abnormal incorporation and utilization of alpha-tocopherol in erythrocyte membranes of streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol*. 2002;456:133-9
23. Stracke H, Lindemann A, Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1996;104:111-6
24. LaRoche SM, Helmers SL. The new antiepileptic drugs: scientific review. *JAMA*. 2004;291:605-14
25. Blom S. Trigeminal neuralgia: its treatment with a new anticonvulsant drug (G-32883) *Lancet*. 1962;21:839-40
26. Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992;326:1250-6
27. Sindrup SH, Gram LF, Brosen K, et al. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain* 1990;42:135-44
28. Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al. Maintenance of the long-term effectiveness of tramadol in treatment of the pain of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications* 2000;14:65-70.

Адрес за кореспонденция:

Проф. Здравко Каменов
 Клиника по ендокринология
 УМБАЛ „Александровска“
 Медицински университет-София
 ул. „Св. Г. Софийски“ 1
 1431 София
 моб.: 0887726683
 e-mail: zkamenov@hotmail.com

Address correspondence:

Zdravko Kamenov
 Clinic of Endocrinology,
 Alexandrovskia University Hospital,
 Medical University - Sofia
 1 St. G. Sofiiski Str.
 1431 Sofia, Bulgaria
 Mob.: 0887726683
 E-mail: zkamenov@hotmail.com

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. Изисква се материалите да са предварително обсъдени в структурата, с която работи първият автор. Прилага се декларация (www.medunion-bg.org/subpagesspisanie.aspx?id=2).

Всички съавтори следва да удостоверят съгласието си за публикация на предлагания материал с подпис на последната печатна страница. 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 прочувания 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;
- Материалите за останалите рубрики се подреждат по преценка на авторите.

Текстът е в машинописни страници с 60 знака на ред (вкл. интервалите) и двоен интервал между редовете с включени заглавия, автори и работно място, резюмета, ключови думи, адрес за контакти (всичко дотук на български и английски

език), текст и библиография. Библиографията може да е изписана със 75 знака на ред (вкл. интервалите).

Публикувани материали в рубриците:	Максимален обем – страници:
Оригинални статии	12
Обзори	15
Кратки съобщения	5
Форум (писма до редакцията)	1
Гостуващи автори (от чужбина)	12 (15)
На вашето внимание	200 думи

Техническо оформление. Страниците се номерират последователно. На отделни страници, на български и английски език, се представят заглавието, авторите, местоработата им, резюмето, ключовите думи и адресът за контакт.

- **Заглавие** – без съкращения. Кратко заглавие (до 35 знака) на български и английски език;
- **Автори** – фамилия и инициали на името. При автори, работещи на различни места, се използват цифрови индекси, поставени след фамилиятното име на съответния автор и пред наименованието на местоработата му (нов ред);
- **Резюме** – до 300 думи, обобщаващо най-същественото в оригиналната статия, обзора или краткото съобщение. Не се допускат съкращения;
- **Ключови думи** – до 7-8, като на английски език са съобразени с Medicine Medical Subjectes Headings (MeSH): <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>;
- **Адрес за контакти** – име, пощенски адрес, телефонен номер и e-mail адрес (по желание) на първия или друг автор;
- **Основен текст** – на български език. Желателно е да се избягват чуждиците - там, където 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. На български език десетичният знак е запетая, а на английски – точка;
- Илюстрациите включват таблици, схеми, формули (Power Point или Word), фигури, снимки

(JPEG- или PDF-формат) с добро качество. Предават се на отделни файлове, със съответни заглавия, минимален текст и легенда на български език. С отделни номерації се цитират формулите и останалите илюстрации като фигури;

- **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 – до 4, 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.
(http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)
- ✓ **Статии от списание:** Автор(и). Заглавие на статията. – Заглавие на списанието (съкратено по Index Medicus), том (volumen), година, номер на книжката, страници (от-до). Пример: Yakub, Y. N., R. B. Freedman et R. C. Pabico. Renal transplantation in systemic lupus erythematosus. – Nephron, 27, 1981, №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, A. H. 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, които са допринесли интелектуално или са оказали техническа, материална или финансова помощ (уточняват се спонсорите). Авторите са отговорни за съгласието на лицата писмено да се изрази благодарността към тях.

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 р-стойности при проверката на хипотези, тъй като този подход не дава достатъчно количествена информация. Желателно е да се посочват точните р-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 (ако има такъв). 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 прочая и статистическият анализ.
- Трябва да се посочат статистическите програми, с които е извършен анализът.
- Общото описание на методите трябва да е в раздел „Методика“.
- 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 избягва ежедневната нетехническа употреба на статистически термини от рода на „нормален“, „значим“, „корелация“, „извадка“ и пр.
- Да се дефинират еднозначно използваните статистически термини, съкращения, символи.

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

Авторско право:

Отговорността за точността и достоверността на публикуваните данни, заявените мнения и позиции във всички публикации на сп. „Съвременна медицина“ принадлежи на автора.

Авторските права върху публикуваните материали принадлежат на издателя.

FOXERO[®]

cefprozime

Трета генерация
цефалоспорин за
перорална употреба


ALKALOID
Health above all

At Amgen, biologic medicines are
rooted in **quality** and nurtured
by **reliability**.



BIOTECHNOLOGY
BY **AMGEN**®