

Катетеризация на подключичната вена – алтернативни достъпи

Б. БОРИСОВ, В. ТОДОРОВ И СТ. ЛИНКОВА

Клиника по нефрология и диализа, УМБАЛ “Д-р Г. Странски”,
Медицински университет – Плевен

Резюме. Използването на временни и постоянни катетри за хемодиализно лечение бележи постоянен ръст през последните години. Независимо от изискванията за добра клинична практика – *Dialysis Outcomes Quality Initiative (DOQI)*, в повечето страни по света относителният дял на пациентите с венозни катетри надминава 10%. Понастоящем в САЩ на хемодиализно лечение са повече от 200 000 болни, а годишно се имплантират над 250 000 катетъра. При 60-70% от пациентите, започващи хемодиализно лечение, се поставят катетри, като относителният дял на постоянните катетри е 27%. Представяме най-често използваните методики за канюлирането на в. *subclavia* по надключичен способ и свързаните с това предимства и усложнения, като показваме и нашия опит върху 34 болни.

Ключови думи: катетеризация, подключична вена, методика

B. Borisov, V. Todorov and St. Linkova. CANNULATION OF THE SUBCLAVIAN VEIN – ALTERNATIVE APPROACHES

Summary. The use of temporary and permanent catheters for hemodialysis in the recent years marks steady increase. Despite the guidelines “Dialysis Outcomes Quality Initiative” (DOQI), in most of the countries around the world the percentage of patients having venous catheters exceeds 10. In USA, more than 200 000 patients are on hemodialysis treatment and over 250 000 catheters are implanted annually. Approximately 60-70% of the patients begin their treatment with catheters and permanent catheters are 27% among them. In this article, we present the most used methods for cannulation of subclavian vein by supraclavicular approach and discuss the related advantages and complications. We show our experience with 34 patients.

Key words: cannulation, subclavian vein, methods

Временни катетри за хемодиализно лечение – използване в продължение на 12 години

Б. БОРИСОВ, В. ТОДОРОВ И СТ. ЛИНКОВА

Клиника по нефрология и диализа, УМБАЛ "Д-р Г. Странски" – Плевен

Temporary catheters for hemodialysis treatment – 12 years of experience

B. BORISOV, V. TODOROV AND ST. LINCOVA

Clinic of Nephrology and Dialysis, University Hospital "Dr G. Stranski" – Pleven

Резюме. Временният съдов достъп се прилага за лечение на хронична бъбречна недостатъчност, остра бъбречна недостатъчност, тежки екзогенни интоксикации, обструктивни уропатии с анурия и азотемия. Независимо от новите правила и препоръки, използването на временните катетри нараства в целия свят. Цел на проучването е да се анализират острите и хроничните усложнения, свързани с инсерцията и използването на тези катетри. То включва 1281 катетеризации, направени за 12 години. Остри усложнения са наблюдавани при 2,3%, а хронични усложнения – при 27,4% от катетеризациите. Средната продължителност на престоя на катетрите във феморалната вена е 12,2 дни, в югуларната вена – 17,4 дни, в подключичната вена – 19,3 дни при подключичен достъп и 46,7 дни – при надключичен достъп. Проучването показва, че надключичният достъп към подключичната вена е достатъчно ефективен и надежден.

Ключови думи: централни венозни катетри, временен съдов достъп за хемодиализа, усложнения на временния съдов достъп за хемодиализа

Summary. Temporary vascular access is applied in the treatment of chronic kidney insufficiency, acute kidney insufficiency, severe exogenous intoxications, obstructive uropathies with anuria and azoothermia. Despite the new rules and guidelines, the use of temporary catheters increases in the world. The aim of the study is the analysis of acute and chronic disorders related to the insertion and the usage of these catheters. The study is based on 1281 catheter insertions over 12 year period of time. Acute disorders are recorded in 2,3 %, and chronic ones are observed in 27,4 % of the cateterizations. The median life span of catheters in the femoral vein is 12,2 days, in the jugular vein – 17.4 days, in the subclavian vein with the subclavian approach – 19,3 days and 46.7 days - with the supraclavicular approach. We conclude that the supraclavicular approach to the subclavian vein is the enough efficient and reliable.

Key words: central venous catheters, temporary vascular access for haemodialysis, complications of temporary vascular access for haemodialysis

Пресимптомна диагноза на автозомната доминантна бъбречна поликистозна болест – информативност на ехографския метод

В. ТОДОРОВ¹, М. ЯНКОВА¹, Н. БОГДАНОВА² И Б. БОРИСОВ¹

¹Университетска болница – Плевен, Клиника по нефрология и диализа

²Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster – Germany, Institut für Humangenetik

Резюме. Извършено е проспективно проучване на 104 лица на възраст от 4 до 30 год. с 50% риск за унаследяване на автозомна доминантна бъбречна поликистозна болест (АДБПБ). Всички те са членове на 42 засегнати от АДБПБ фамилии. В проучването са включени и три лица на възраст от 22 до 30 год., които са индексни пациенти (пробанди). От мъжки пол са 58 лица, а останалите 49 са от женски пол. Проведени са интервю, ехографски преглед и генетичен анализ. Резултатите от ехографията (ЕхоГ) са: АДБПБ е диагностицирана при 59 лица (55.1%), суспектни за АДБПБ са 5 лица (4.7%), а здрави са 43 (40.2%). При 30 от изследваните индивиди е уточнен генетичният вариант на заболяването. При сравняване на резултатите от ЕхоГ и генетичния анализ не се установяват случаи на фалиливо положителна ехографска диагноза на АДБПБ. ДНК анализът установява носителство на патологичен ген при 23 лица. От тях 22 имат предварително поставена ехографска диагноза АДБПБ, което определя чувствителност на ЕхоГ 95.6%. От общо 10 фамилии 17/23 лица са с АДБПБ1, 5/23 от две фамилии – с АДБПБ2, а при едно лице е възможно да се отнася за АДБПБ3. Ехографията е с висока сензитивност и в нашето проучване открива заболяването при 55% от изследваните лица. Методът има висока диагностична ефективност още в ранна възраст, преди наличие на клинични прояви и е средство на първи избор за диагностициране на АДБПБ.

Ключови думи: бъбречна поликистозна болест, ехография, ДНК анализ

V. Todorov, M. Yankova, N. Bogdanova and B. Borisov. PRESYMPTOMATIC DIAGNOSIS OF AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE – ULTRASOUND SENSITIVITY

Summary. 104 individuals at 50% risk for development of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD), aged between 4 and 30 years, were studied. They were members of 42 ADPKD families. In the study, there were included 3 patients, aged between 22 and 30 years, who were probands. 58 individuals were males, 49 – females. Diagnostic methods included interview, echography (EchoG) and DNA-analysis. The results from EchoG were: ADPKD – 59 (55.1%), equivocal – 5 (4.7%) and healthy – 43 (40.2%). DNA analysis was performed for 30 persons only. The comparison of the results from EchoG and DNA analysis demonstrated absence of false positive EchoG conclusions. 23/30 carriers of ADPKD gene were found. 22/23 had previously estimated sonographically diagnosis of ADPKD, accounting for 95.6% diagnostic sensitivity of EchoG. 17/23 individuals belonged to 10 ADPKD1 families, 5/23 – to two ADPKD2 families, and 1/23 – to an ADPKD3 family. Echography is a high sensitive method and reveals ADPKD in 55% of individuals investigated. It has high diagnostic effectiveness and is the method of first choice for diagnosis of ADPKD.

Key words: polycystic kidney disease, echography, DNA-analysis

Хронична артериална недостатъчност на крайниците при пациенти на хемодиализно лечение

Б. БОРИСОВ, В. ТОДОРОВ И М. ЯНКОВА

Клиника по нефрология и диализа, УМБАЛ "Д-р Георги Странски" – Плевен

Резюме. Хроничната артериална недостатъчност на крайниците (ХАНК) се дефинира като състояние на структурни и функционални промени на артериите на долните крайници, изразяващи се в намаляване на кръвния поток в тях по време на движение, а в напредналите стадии – и в покой. ХАНК засяга приблизително 3% от хората на възраст под 60 години и до 20% от тези над 75 години. ХАНК се установява по-често сред болните с хронична бъбречна недостатъчност, отколкото сред останалата популация на същата възраст. Рискови фактори за развитие на ХАНК са тютюнопушенето, захарният диабет, хиперхолестеролемията, артериалната хипертония, хиперхомоцистеинемията, възпалението. Повече от 50% от болните с ХАНК нямат субективни оплаквания или имат атипични симптоми. При около 1/3 от пациентите с ХАНК се наблюдава болезнено накуцване (claudicatio intermittens) като единствен симптом. По-малко от 10% от болните имат критична исхемия на крайниците – разязвяване и/или гангрена. При болните на хемодиализа се налага ампутации на долните крайници по-често, отколкото при диабетичите в общата популация. Диагностичните методи са физикални и образни, инвазивни и неинвазивни. Лечението е комплексно – модифициране на рисковите фактори, антиагреганти, други медикаменти.

Ключови думи: хронична артериална недостатъчност на долните крайници, хронична бъбречна недостатъчност, хемодиализа

B. Borisov, V. Todorov and M. Yankova. LOWER EXTREMITY PERIPHERAL ARTERIAL OBSTRUCTIVE DISEASE IN PATIENTS UNDERGOING HEMODIALYSIS

Summary. The peripheral arterial obstructive disease (PAOD) is defined as a status of anatomical and functional changes in arteries of the lower extremities, manifesting themselves with a decrease of the blood flow therein during movement, and in advanced stages even at rest. PAOD affects approximately 3% of subjects under 60 and up to 20% – at the age of 75 years. PAOD is found more often among the patients with chronic renal failure, than among persons at the same age in the remaining population. The risk factors for PAOD are smoking, diabetes, hypercholesterolemia, arterial hypertension, hyperhomocysteinemia, inflammation. More than 50% of PAOD patients exhibit no subjective complaints or have atypical symptoms. About 1/3 of patients with PAOD experience painful limp (claudicatio intermittens) as the only symptom. Less than 10% of the patients have critical leg ischemia – ulcer initiation or gangrene. Hemodialysis patients experience amputation of lower extremities more often, than the diabetic patients in the general population. The diagnostic methods are physical and imaging, invasive and noninvasive. The treatment includes complex measures – modification of risk factors, antiagregants, other medicines.

Key words: chronic arterial insufficiency of the lower extremities, chronic renal insufficiency, hemodialysis

Лечение на анемията в преддиализния стадий на хроничната бъбречна недостатъчност

В. ТОДОРОВ, М. ЯНКОВА И Б. БОРИСОВ

Клиника по нефрология и диализа, УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ – Плевен

Резюме. Обобщено се докладват резултатите от лечението на анемията с еритропоетин (ЕПО) в преддиализния стадий на хроничната бъбречна недостатъчност (ХБН). Проучването е проведено през периода 2004-2008 г. и включва 164 пациенти – 79 мъже и 85 жени, на средна възраст $63,8 \pm 12,7$ години. При започването на лечението с ЕПО средната стойност на хемоглобина (Hb) е $92,6 \pm 10,9$ g/l. Средната доза на ЕПО в корекционния период е 7689 ± 1715 Е/седм., а в поддържащия период е 4959 ± 2211 Е/седм. В края на проучвания период 108 (65,9%) от пациентите продължават консервативното лечение на ХБН, 28 (17,1%) са започнали хемодиализа, 7 (4,3%) – амбулаторна перитонеална диализа, а 21 (12,8%) са починали. Средната стойност на Hb към момента на започване на диализното лечение е $104 \pm 23,5$ g/l, а средната продължителност на лечението с ЕПО преди започване на диализното лечение е 15 ± 10 месеца.

Ключови думи: хронична бъбречна недостатъчност, бъбречна анемия, еритропоетин, преддиализа

V. Todorov, M. Yankova and B. Borisov. TREATMENT OF ANEMIA IN PREDIALYSIS PERIOD OF CHRONIC RENAL FAILURE

Summary. The results of erythropoietin (EPO) treatment of anemia in a predialysis period of chronic renal failure are presented. The study was conducted during the period 2004-2008 and included 164 patients – 79 men and 85 women, at an average age $63,8 \pm 12,7$ years. The mean value of hemoglobin (Hb) was $92,6 \pm 10,9$ g/l at the start of EPO treatment. The mean correction dose of EPO was 7689 ± 1715 E/week and the mean maintenance dose – 4959 ± 2211 E/week. At the end of the study, 108 (65,9%) of patients continued their conservative treatment, 28 (17,1%) started hemodialysis, 7 (4,3%) – peritoneal dialysis, 21 (12,8%) died. The mean value of Hb was $104 \pm 23,5$ g/l at the start of dialysis, and the mean duration of predialysis EPO treatment was 15 ± 10 months.

Key words: chronic renal failure, renal anemia, erythropoietin, predialysis

Нефронофтиза – медуларна кистозна болест: комплекс или различни нозологични единици?

Б. БОРИСОВ, В. ТОДОРОВ И М. ЯНКОВА

Клиника по нефрология и диализа, Университетска болница, Медицински университет – Плевен

Резюме. Нефронофтизата (НФТ) е рядка в общата популация, но е най-честото генетично заболяване, което е причина за развитието на хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при 10-15% от децата на поддържащо диализно лечение. Медуларната кистозна болест (МКБ) е много по-рядка. НФТ е автозомно-рецесивно, генетичнохетерогенно заболяване. Разграничават се няколко типа: ювенилна нефронофтиза, чийто ген (NPHP1) е в късото рамо на втората хромозома – 2q12-q13; инфантилна нефронофтиза, чийто ген (NPHP2) е разположен в късото рамо на деветата хромозома – 9q22-q31; adolescentна нефронофтиза, чийто ген (NPHP3) е локализиран в третата хромозома – 3q21-q22. Автозомната доминантна МКБ също е генетичнохетерогенно заболяване с две форми – при първата патологичният ген е локализиран в късото рамо на първата хромозома – 1q21, а при втората генът е в шестнадесетата хромозома – 16p12. Патоморфологичните отклонения и при двете болести включват малки кисти в кортико-медуларната зона и интерстициален нефрит. Най-важните клинични симптоми на НФТ са намалената способност да се концентрира урината, полиурията и полидипсията, прогресиращата ХБН, която започва в детската възраст. Хематурия и артериална хипертония няма. Налице са множество съчетани аномалии, от които най-чест е синдромът на Senior-Loken (НФТ с пигментен ретинит и дегенерация на ретината). Клиничната картина на МКБ е сравнително бедна. Пациентите нямат полиурия, полидипсия, солева загуба. При физикалното изследване не се установяват никакви отклонения. Най-честият симптом е повишеният серумен креатинин. Началото на ХБН при МКБ е във възрастта от 34 до 65 год. Почти задължително са налице хиперурикемия или подагра. Обобщаването на клиничните, патоморфологичните и генетичните данни дава основание да се приеме, че нефронофтизата и медуларната кистозна болест са различни болестни единици.

Ключови думи: нефронофтиза, хроничен интерстициален нефрит, медуларна кистозна болест, хронична бъбречна недостатъчност

B. Borisov, V. Todorov and M. Yankova. NEPHRONOPHTHISIS – MEDULLARY CYSTIC KIDNEY DISEASE: COMPLEX OR DIFFERENT NOSOLOGICAL UNITS?

Summary. Nephronophthisis (NPH) is rare in the common population, but it is the most often genetic disease, which is cause for end-stage renal disease (ESRD) in 10-15% of the children on chronic dialysis treatment. Medullary cystic kidney disease (MCKD) is more rare. NPH is an autosomal recessive, genetically heterogenic disease. There are tree types: juvenile NPH, which gene (NPHP1) is located in the short arm of the 2nd chromosome – 2q12-q13; infantile NPH, which gene (NPHP2) is located in the short arm the 9th chromosome – 9q22-q31; adolescent NPH, which gene (NPHP3) is in the 3rd chromosome – 3q21-q22. Autosomal dominant MCKD exhibits genetic heterogeneity too – in type 1, the pathologic gene is located in the short arm of the 1st chromosome, in type 2, the pathologic gene is located in the 16th chromosome – 16p12. The main pathomorphologic signs in both diseases are many cysts in the corticomedullary junction and chronic interstitial nephritis. The most important symptoms of NPH are decreased ability to concentrate urine, polyuria and polydipsia, progressing chronic renal failure with onset during the childhood. There is no hypertension or hematuria. Different associated abnormalities exist – most often syndrome of Senior-Loken (NPH with tapeto-retinal degeneration). Clinical manifestation of MCKD is poor. Polyuria, polydipsia and salt loss are absent. The most frequent symptom is renal failure. The onset of ESRD is in the age between 34 and 65. Almost obligatory is existence of hyperuricemia or gout. The summary of clinical, pathomorphological and genetic data gives a reason to conclude, that NPH and MCKD are different diseases.

Key words: nephronophthisis, tubulointerstitial nephritis, medullary cystic kidney disease, chronic renal failure

Патогенеза на формиране на бъбречните кисти

В. ТОДОРОВ И Б. БОРИСОВ

Клиника по нефрология и диализа, УМБАЛ „Д-р Г. Странски”,
Медицински университет – Плевен

Pathogenesis of the cystic formation

V. TODOROV AND B. BORISOV

Nephrology and Dialysis Clinic, UMHAT “G. Stranski”,
Medical University – Pleven

Резюме. Бъбречните кисти се развиват от тубулни сегменти и имат изразено структурно подобие, независимо от основното заболяване. Основните патогенетични фактори са клетъчна пролиферация, хиперсекреция и акумулация на течност и променена мембранна структура и еластичност. Клетъчната пролиферация се свързва със смутена регулация на клетъчната матурация по различни механизми: мутация на онкогени, на супресорен ген; мутация, повишаваща чувствителността на клетките към растежни фактори, цитокини, АТФ и cAMP. За развитието на кисти има значение повишената секреция на течност от бъбречния епител, който освен това избирателно ограничава движението на екстрацелуларните разтвори между интерстициума и кистозната кухина. Повишената разтегливост на тубулната базална мембрана е резултат на биохимичен дефект – генетично детерминиран или придобит. Съчетаният ефект на трите патогенетични фактора се опосредства от променените регулаторни процеси, свързани с медиращите и мембранните протеини, локализацията и функцията на ензимни системи.

Ключови думи: бъбречни кисти, патогенеза, поликистозна бъбречна болест

Summary. Renal cysts originate from the tubular segments and have got distinct structural similarity, independent of the main disease. Leading pathogenetic factors are cellular hyperplasia, elevated liquid secretion and accumulation, and changed basement membrane elasticity. Epithelial proliferation is due to abnormal regulation of cell maturation because of different mechanisms: mutation of oncogenes and suppressive genes, changed sensitivity to growth factors and cytokines, ATP and cAMP. Liquid cell secretion is elevated, combined with maintenance of concentration gradient of substances between intra- and extracystic space. Elevated tubular basement membrane sensibility is due to biochemical defect – genetic or acquired. The combined effect of these three pathogenetic factors is mediated by changed regulatory processes, linked with mediating proteins, localization and function of enzyme systems.

Key words: renal cyst, pathogenesis, polycystic kidney disease

Катетеризация на централни вени – алтернативни („ниски“) достъпи

Б. БОРИСОВ¹, В. ТОДОРОВ¹ И С. ИЛИЕВ²

¹Клиника по нефрология и диализа

²Отделение по колопроктология и гнойно-септична хирургия
УМБАЛ „Д-р Г. Странски“, Медицински университет – Плевен

Cannulation of central veins – alternative („low“) approaches

B. BORISOV¹, V. TODOROV¹ AND S. ILIEV²

¹Nephrology and Dialysis Clinic

²Coloproctology and Septic Diseases Surgery
UMHAT „G. Stranski“, Medical University – Pleven

Докладват се резултатите от използването на „ниските“ достъпи за катетеризация на в. *jugularis interna* и на *v. subclavia* при 50 пациенти на хемодиализно лечение. На 16 пациенти са поставени временни катетри, а на 34 – постоянни. Прилагана е локална анестезия. В дясната *v. jugularis interna* са имплантирани 21/34 постоянни и 13/16 временни катетъра. Честотата на усложненията при катетеризациите е 4%: хематом – 1 (2%); повреда на *d. thoracicus* – 1 (2%). При част от пациентите позицията на централния катетър е верифицирана рентгенологично. Данните показват, че имплантацията на постоянни тунелизирани катетри с локална анестезия рядко води до усложнения и да се извършва от нефролог и диализна медицинска сестра.

Ключови думи: централна венозна катетеризация, постоянен съдов катетър, съдов достъп, хемодиализа

The results of the usage of „low“ approaches for cannulation of internal jugular and subclavian vein in 50 haemodialysis patients are reported. Temporary catheters are placed in 16 patients, permanent catheters – in 34 patients. In the right internal jugular vein are implanted 21/34 permanent (cuffed) and 13/16 temporary catheters. The incidence of complications is 4%: haematoma – 1 (2%); lesion of thoracic duct – 1 (2%). The position of the catheters was proved radiologically in some patients. Our data show, that implantation of tunneled central catheters with local anaesthesia can be carried by nephrologist and dialysis nurse.

Key words: central venous catheterization, permanent catheter, vascular access, haemodialysis

Артерио-венозна анастомоза

Б. БОРИСОВ И В. ТОДОРОВ

Клиника по нефрология и диализа, УМБАЛ "Д-р Г. Странски" – Плевен

The arteriovenous anastomosis

B. BORISOV AND V. TODOROV

Clinic of Nephrology and Dialysis, University Hospital "Dr. G. Stranski" – Pleven

Резюме. Постоянният съдов достъп е крайъгълен камък за доброто хемодиализно лечение и артерио-венозната анастомоза (или фистула) е неговият „златен“ стандарт. Независимо от новите теоретични знания и технически умения, изработването и експлоатирането на фистулата все още е проблем. Целта на обзора е да обобщи принципите и методите за създаване на артерио-венозна анастомоза – с техните предимства и недостатъци, причините за ранната недостатъчност на фистулата и избягването им.

Ключови думи: съдов достъп, артерио-венозна фистула, недостатъчност на фистулата, хемодиализа

Summary. The permanent vascular access is the hallmark for good haemodialysis treatment and arteriovenous anastomosis (or fistula) is its gold standard. Despite of new theoretical knowledge and technical skills, the construction and utilization of fistula is still a problem. The aim of this review is to summarize the principles and methods of fistula creation and usage with their advantages and disadvantages, the reasons of primary fistula failure and their avoidance.

Key words: vascular access, arteriovenous fistula, fistula failure, haemodialysis

Увод

Добре функциониращият съдов достъп продължава да бъде ахилесовата пета на хемодиализата и е лимитиращо условие за адекватната диализна терапия. Проблемният съдов достъп е основна причина за високата болестност и смъртност в хемодиализната популация и налага изразходване на много средства от здравната система. Съществуват три основни типа постоянен съдов достъп – нативна артерио-венозна анастомоза, артерио-венозна протеза и тунелизиран централен венозен катетър. Артерио-венозната анастомоза осигурява най-дълготрайният и надежден достъп, свързан с най-малка болестност и смъртност сред пациентите [10].

Първата артерио-венозна анастомоза за хемодиализно лечение на болни с терми-

нална хронична бъбречна недостатъчност е осъществена на 19 февруари 1965 г. от М. Brescia, J. Cimino, K. Appell и В. Hurwich, като хирург на екипа е бил К. Appell [7]. До 21 юни 1966 г. са конструирани общо 14 анастомози, 2 от които изобщо не са функционирали. К. Appell прави дистални латеро-латерални анастомози между радиална артерия и цефалична вена [14].

През 1967 г. М. Sperling съобщава за конструирани от него 15 термино-терминални анастомози на същите съдове [14]. Тази методика става водеща през следващото десетилетие поради по-лесното изпълнение и липсата на някои усложнения, макар че разликата в диаметрите на артерията и вената е предпоставка за по-голяма съдова травма и по-кратка преживяемост на анастомозата.

Диализно-асоцииран перитонит, предизвикан от *Kocuria varians*

Б. БОРИСОВ¹, В. ТОДОРОВ¹ и С. ИЛИЕВ²

¹Клиника по нефрология и диализа, УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ – Плевен

²Отделение по гнойно-септична хирургия и колопроктология, УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ – Плевен

Peritoneal dialysis-related peritonitis due to *Kocuria varians*

B. BORISOV¹, V. TODOROV¹ AND S. ILIEV²

¹Clinic of Nephrology and Dialysis, University Hospital “Dr. G. Stranski” – Pleven

²Department of Purulent-Septic Surgery and Coloproctology, University Hospital “Dr. G. Stranski” – Pleven

Резюме. *Kocuria* spp. са аеробни, Грам-позитивни коки, принадлежащи към семейство Micrococaceae. Известните 18 вида *Kocuria* се откриват както в природата, така и като нормална флора по кожата и в орофарингеалната мукоза при човека и други бозайници. До момента са описани единични случаи на различни инфекции, причинени от рода *Kocuria*. Ние докладваме случай на диализно-асоцииран перитонит, предизвикан от вида *Kocuria varians*, обсъждаме особеностите на причинителя и терапевтичното поведение.

Ключови думи: перитонеална диализа, перитонит, *Kocuria*

Summary. *Kocuria* spp. are aerobic, Gram-positive coccoid bacteria, belonging to Micrococaceae family. The known 18 types are environmental, as well human and other mammalian skin and oropharyngeal mucosa commensals. A small number of different infections due to genus *Kocuria* are described until now. We report a case of dialysis-related peritonitis caused by *Kocuria varians* and summarize bacterial characterization and the treatment.

Key words: peritoneal dialysis, peritonitis, *Kocuria*

Латеро-терминална артерио-венозна фистула

Б. БОРИСОВ¹, В. ТОДОРОВ¹ И Л. БЕШЕВ²

¹Клиника по нефрология и диализа, УМБАЛ "Д-р Г. Странски" – Плевен

²Отделение по съдова хирургия, УМБАЛ "Д-р Г. Странски" – Плевен

The latero-terminal arteriovenous fistula

B. BORISOV¹, V. TODOROV¹ AND L. BESHEV²

¹Clinic of Nephrology and Dialysis

²Department of Vascular Surgery, University Hospital "Dr. G. Stranski" - Pleven

Резюме. Конструирането и поддържането на добре функциониращ съдов достъп остава един от най-съществените проблеми, отговорни за осигуряването на адекватното хемодиализно лечение. Представяме нашия опит в конструирането на 120 латеро-терминални фистули за хемодиализа за 18-месечен период. Пациентите са 82 мъже и 38 жени на средна възраст $58,5 \pm 11,4$ год. Установяваме ранна преживяемост на анастомозата 90% и годишна преживяемост 84%.

Ключови думи: съдов достъп, артерио-венозна фистула, латеро-терминална фистула, хемодиализа

Summary. The creation and maintenance of a well functioning vascular access remains one of the most challenging problems in delivering of adequate hemodialysis treatment. We present our experience in creation of 120 latero-terminal fistulas for hemodialysis during 18-month period. Patients are 82 males and 38 females, with an average age of 58.5 ± 11.4 years. We determine early survival of anastomosis – 90%, and one-year survival – 84%.

Key words: vascular access, arteriovenous fistula, latero-terminal fistula, hemodialysis

Контраст-индуцирана нефропатия – епидемиология, рентгеноконтрастни вещества, патогенеза, рискови фактори

Б. БОРИСОВ¹, Л. ЦАНКОВ², Г. ТОДОРОВА¹, СТ. ЛИНКОВА¹, Г. САРАФИЛОСКИ³

¹Клиника по нефрология и диализа

²Клиника по образна диагностика

³Гастродиагностично отделение

Медицински университет – Плевен

Contrast-Induced Nephropathy: Epidemiology, Radiologic Contrast Agents, Pathogenesis, Risk Factors

B. BORISOV¹, L. TSANKOV², G. TODOROVA¹, ST. LINCOVA¹, G. SARAFILOSKI³

¹Clinic of Nephrology and Dialysis

²Department of Imaging Diagnostics

³Gastroenterology Diagnostic unit

Medical University – Pleven

Резюме. Контраст-индуцираната нефропатия е ятрогенно увреждане на бъбречната функция, предизвикано от използването на рентгеноконтрастни вещества, при липсата на други нефротоксични агенти. През последните години тя е една от водещите причини за развитието на остра бъбречна недостатъчност при хоспитализирани болни. Цел на обзора е да се посочи връзката между химичната структура на рентгеноконтрастните вещества и токсичния им ефект върху бъбреците, механизмите на самата увреда и значението на различните рискови фактори за развитието на това усложнение.

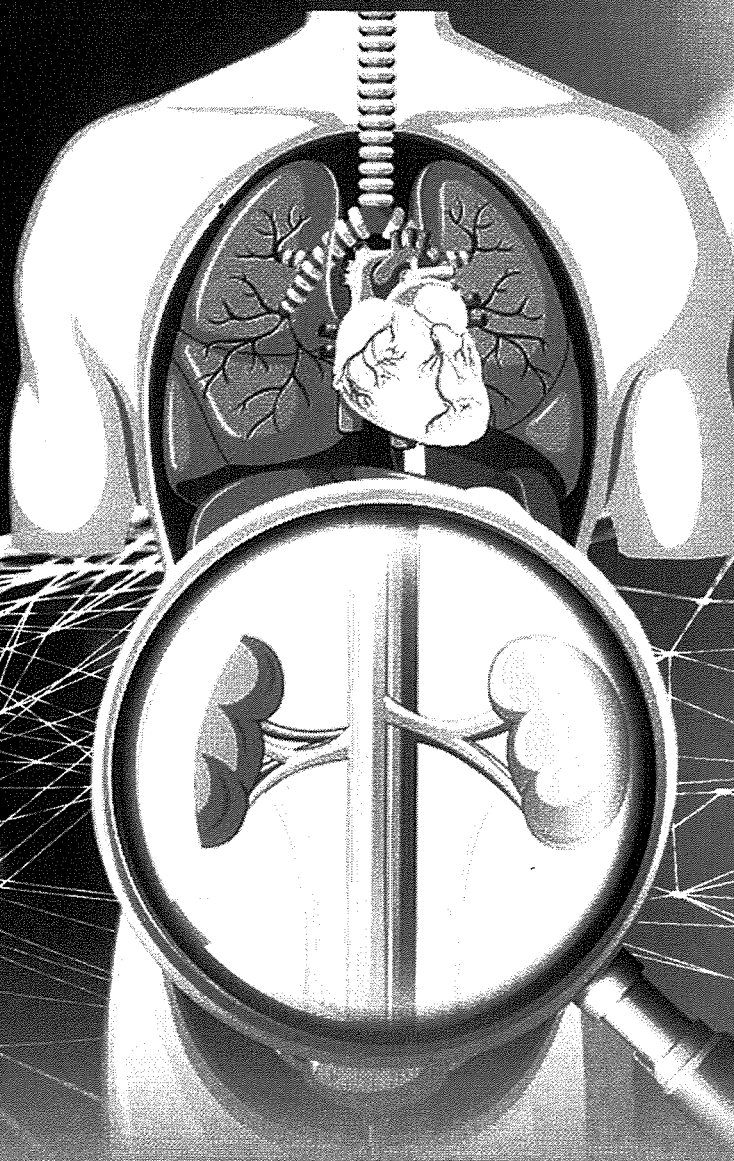
Ключови думи: контраст-индуцирана нефропатия, рентгеноконтрастни вещества, остро бъбречно увреждане

Abstract. Contrast-induced nephropathy is iatrogenic impairment of renal function caused by the use of X-ray contrast media in the absence of other nephrotoxic agents. In recent years, it has become one of the leading causes of acute kidney failure in hospitalized patients. The purpose of this review is to show the relationship between the chemical structure of X-ray contrast media and their toxic effect on the kidneys, the mechanisms of the damage itself and the significance of the different risk factors for the development of this complication.

Key words: contrast-induced nephropathy, X-ray contrast media, acute kidney injury

Бисер Кирилов Борисов

КОНТРАСТ-ИНДУЦИРАНА НЕФРОПАТИЯ



КОНТРАСТ-ИНДУЦИРАНА НЕФРОПАТИЯ



© Бисер Кирилов Борисов, д. м. – автор, 2019
Медицински Университет – Плевен

© Рецензенти:

1. Проф. д-р Начко Илиев Тоцев, д. м. – Началник на Клиника по образна диагностика, УМБАЛ “Д-р Георги Странски”, Медицински Университет – Плевен;
2. Доц. д-р Ненчо Желев Ненчев, д. м. – Началник на Отделение по диализа, УМБАЛ “Св. Иван Рилски”, Медицински Университет – София.

© Издателство: «ИНКПРЕС», 2019
ISBN 978-619-91309-0-2

Бисер Кирилов Борисов

**КОНТРАСТ-ИНДУЦИРАНА
НЕФРОПАТИЯ**

Издателство «ИНКПРЕС»

Плевен, 2019

Използвани съкращения:

На кирилица:

1. АТФ – аденозин-трифосфат;
2. ГФ – гломерулна филтрация;
3. ДНК – дезокси, рибонуклеинова киселина;
4. КИН – контраст-индуцирана нефропатия;
5. НСПВС – нестероидни противовъзпалителни средства;
6. ОБН – остра бъбречна недостатъчност;
7. ОБУ – остро бъбречно увреждане;
8. РКВ – рентгено-контрастни вещества;
9. ХБН – хронична бъбречна недостатъчност;
10. ХД – хемодиализа.

На латиница:

1. ACE – антагонисти на ангиотензин-конвертиращият ензим;
2. ANP – предсърден натриуретичен пептид;
3. ARB – ангиотензин II рецепторни блокери;
4. АТФ – аденозин-трифосфат;
5. CrCl – креатининов клирънс;
6. eGFR – изчислена гломерулна филтрация;
7. НОСМ – високоосмоларни контрастни вещества;
8. ИОСМ – изоосмоларни контрастни вещества;
9. ЛОСМ – нискоосмоларни контрастни вещества;
10. NO – азотен монооксид;
11. PCI – перкутанна коронарна интервенция;
12. ROS – реактивни кислородни радикали;
13. SCr – серумен креатинин;
14. TMZ – Триметазидин.

СЪДЪРЖАНИЕ

Увод.....	7
Определение	9
Глава I. ЕПИДЕМИОЛОГИЯ	11
Глава II. РЕНТГЕНО-КОНТРАСТНИ ВЕЩЕСТВА (РКВ) ...	13
Глава III. ПАТОГЕНЕЗА	23
1. Свободни кислородни радикали	30
2. Тубулно-клетъчна активност.....	33
3. Апоптоза.....	36
Глава IV. РИСКОВИ ФАКТОРИ И ОЦЕНКА НА РИСКА ...	38
Рискови фактори	38
1. Предшестващо увреждане на бъбречната функция.....	41
2. Захарен диабет и свързана с него хронична бъбречна недостатъчност.....	44
3. Нефротоксични медикаменти.....	47
4. Антагонисти на ангиотензин-превръщащия ензим (АСЕ инхибитори) и Ангиотензин II рецепторни блокери (ARB)	49
5. Метформин	51
6. Хиперхолестеролемия и хипертриглицеридемия ...	53
7. Хиперурикемия.....	54
8. Намаляване на ефективния вътресъдов обем.....	57
9. Чернодробна цироза.....	59
10. Мултиплен миелом	61
11. Обем и време на прилагане на РКВ.....	63
12. Начин на приложение на контрастните вещества ...	64
13. Осмоларност на РКВ	66

14. Напреднала възраст	79
Оценка на риска	80
Глава V. ДИАГНОСТИКА	87
Потенциални плазмени биомаркери	89
Потенциални уринни биомаркери	94
Глава VI. ЛЕЧЕНИЕ	99
Нефармакологични средства	99
1. Фактори свързани с рентгено-контрастните вещества.....	99
2. Хемодиализа и хемофилтрация	102
Фармакологични средства	106
1. Хидратация.....	108
2. Антиоксиданти	112
3. Блокери на калциевите канали	116
4. Антагонисти на аденозина.....	117
5. Предсърден натриуретичен пептид (ANP)	120
6. Допаминови агонисти	122
7. Триметазидин	124
8. Диуретици	127
9. Простагландини	129
10. Ендотелин-рецепторни блокери.....	132
Резюме	134
Използвана литература	141
Рецензии	168

Резюме

Противоречията по отношение на точните определения, тяхната клинична значимост и големите различия в докладваните честоти на разпространение не трябва да затъмняват факта, че контрастно индуцираната нефропатия е значителен източник на заболяемост и смъртност в болничните условия. Патофизиологията на това състояние е сложна и се смята, че е многофакторна. Въпреки това, различните медицински специалисти – рентгенолози, кардиолози, сърдечни и съдови хирурзи, и не на последно място – нефролози, трябва да могат да идентифицират своевременно високорисковите пациенти. Въпреки, че само предшестващото бъбречно увреждане и азотемията със захарен диабет са окончателно приети като независими рискови фактори, препоръчваме да се извършва пълна оценка на риска, когато е възможно.

Необходимо е тясното сътрудничество с препрещания лекар и е уместно да се вземат предвид изготвените протоколи от всяко, свързано с диагностиката звено, които да спомогнат за установяване на стандартна оценка на риска и да се предприемат превантивни мерки, като рутинна хидратация и прекратяване на потенциално нефротоксични лекарства; всички пациенти да се насочат към специфични контрастни радиологични процедури с използвани РКВ с подобрена фармакокинетика.

Общите мерки трябва да включват следното: оценка на съотношението риск-полза при всички болни, насърчаване на агресивната хидратация преди и след процедурата и използване на възможно най-ниската контрастна доза. Специфични профилактични мерки трябва да се предприемат при високорисковите болни.

Рентгенологът трябва да се стреми да гарантира, че между две различни изследванията с употребата на рентгено-контрастно вещество се поддържа разлика от повече от 72 часа. Алтернативните диагностични процедури като ядрено-магнитен резонанс винаги трябва да се обмислят, когато е възможно, при болни, за които се установи, че са с висок риск и да се използват LOCM или IOCM, при които е доказано, че са по-малко нефротоксични от НОСМ, трябва да се използват, ако процедурата се счита за наложителна.

Въпреки че, доколкото ни е известно, дори интравенозната хидратация не е адекватно сравнена с въздържането от интервенцията, тежестта на доказателствата и клиничният опит предполагат защитен ефект, затова заключаваме, че е разумно да се приложи адекватна на състоянието хидратация, преди прилагането на контраст. Независимо от използването на NAC като профилактичен агент в много центрове, като парентералната хидратация, това все още не е категорично и окончателно потвърдено, че е от полза. Въпреки че в светлината на неотдавнашния благоприятен метаанализ и благодарен-

ние на благоприятния му страничен ефект и рентабилността, използването на NAC като профилактичен агент при рискови пациенти вероятно е оправдано, поне до по-детайлни широкомащабни клинични изпитвания в неговата ефективност.

Съществуват противоречиви доклади относно ефикасността и безопасността на други фармакологични интервенции. Аденозиновите антагонисти като теофилин показват непоследователни резултати и предвид техния тесен терапевтичен индекс, ще изискват допълнителни стриктни проучвания, преди да бъдат препоръчани като профилактични средства. Смекчаващите обстоятелства могат да включват критично болни пациенти в отделенията за инвазивни радиологични изследвания или такива, които са неподходящи за адекватна рехидратация, но все още предстои провеждането на проспективни проучвания с достатъчен брой от тези подгрупи болни. По същия начин, достатъчно данни са достъпни за използването на блокери на калциевите канали и простагландин Е 1, а ролята на хемодиализата и хемофилтрацията при болните с хронична бъбречна недостатъчност все още не е потвърдена. Блокерите на ендотелиновите рецептори и диуретиците, особено фуросемид и манитол, трябва да се избягват. На този фон, светъл лъч през последната декада представляват проучванията за положителен ефекта на триметазидина – един достатъчно дълго използван медикамент, за който липсват установени сериозни про-

тивопоказания за приложение.

Настоящият монографичен труд е предназначен за всички медицински специалисти, работещи в звена, отделения и клиники, свързани с използването на рентгено-контрастни средства в диагностично-лечебния процес на съответния профил – най-вече рентгенолози, интервенционални кардиолози, уролози, кардио- и съдови хирурзи, нефролози; както и всички други профилни специалисти.

Summary

The controversy over the exact definitions, their clinical significance and the large differences in reported relative frequencies should not diminish the fact that contrast induced nephropathy is a significant source of morbidity and mortality in hospital conditions. The pathophysiology of this condition is complex and is believed to be multifactorial. However, various medical specialists - radiologists, cardiologists, cardiac and vascular surgeons, and last but not least - nephrologists should be able to establish in a timely manner high-risk patients. Although only pre-existing renal damages and diabetes mellitus are definitively accepted as independent risk factors, we recommend that a full risk assessment be undertaken wherever possible.

Close cooperation with the referral physician is necessary and it is appropriate to take into account the protocols prepared by each diagnostic unit to help establish a standard risk assessment and to take preventive measures such as routine hydration and discontinuation of potentially nephrotoxic drugs ; all patients should be directed to specific contrast radiographic procedures using contrast media (CM) with improved pharmacokinetics.

The general measures should include the following: evaluation of the risk-benefit ratio in all patients, encouraging aggressive hydration before and after the procedure and

using the lowest possible contrast dose. Specific prophylactic measures should be taken in high-risk patients.

The radiologist should endeavor to ensure that between two different researches with the use of an X-ray contrast agent, a difference of more than 72 hours is maintained. Alternative diagnostic procedures such as magnetic resonance imaging should always be considered wherever possible in patients who are considered to be at high risk and LOCM or IOCM that have been shown to be less nephrotoxic than HOCM should be used if the procedure is deemed necessary.

Although, to our knowledge, even intravenous hydration is not adequately compared with abstinence from intervention, the burden of proof and clinical experience have a protective effect, so we conclude that it is reasonable to apply hydration appropriate to the condition prior to administration of the contrast agents.

Regardless of the use of NAC as a prophylactic agent in many centers, such as parenteral hydration, it is still unclear and definitely confirmed to be beneficial. Although in the light of the recent beneficial meta-analysis and due to its beneficial side-effect and cost-effectiveness, the use of NAC as a prophylactic agent in risk patients may be warranted, at least to more detailed large-scale clinical trials in its effectiveness.

There are controversial reports on the efficacy and safety of other pharmacological interventions. The adenosine antagonists such as theophylline show unsuccessful results, and given their narrow therapeutic index, they will

require further rigorous studies before being recommended as prophylactic agents. Mitigating circumstances may include critically ill patients in invasive radiological compartments or those that are unsuitable for adequate rehydration, but prospective studies with a sufficient number of these subgroups are still under way. Likewise, sufficient data is available for the use of calcium channel blockers and prostaglandin E1, and the role of hemodialysis and haemofiltration in patients with chronic renal failure has not yet been confirmed. Endothelin receptor blockers and diuretics, especially furosemide and mannitol, should be avoided. Against this background, a beam of light over the last decade is the study of the positive effect of trimetazidine – a long-established drug that has no serious contraindications for use.

This monographic work is aimed at all medical specialists working in units, wards and clinics related to the use of X-ray contrast media in the diagnostic and therapeutic process of the respective profile - especially radiologists, interventional cardiologists, urologists, cardiology and vascular surgeons , nephrologists; as well as all other professional specialists.

ВРЕМЕННИ И ТУНЕЛИЗИРАНИ КАТЕТРИ ЗА ХЕМОДИАЛИЗНО ЛЕЧЕНИЕ



© Бисер Кирилов Борисов, Васил Величков Тодоров,
Милена Янкова Стоименова – автори, 2018

© Рецензенти:

1. Валентин Христофоров Икономов, д. м. н.,
Началник на Клиника по нефрология,
УМБАЛ „Света Марина“ – Варна
2. Стефан Георгиев Кривошиев, д. м.,
Началник на Отделение по хемодиализа,
УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“ – София

© Издателство „Парадигма“, 2018

ISBN 978-954-326-353-0

**Бисер Кирилов Борисов
Васил Величков Тодоров
Милена Янкова Стоименова**

ВРЕМЕННИ И ТУНЕЛИЗИРАНИ КАТЕТРИ ЗА ХЕМОДИАЛИЗНО ЛЕЧЕНИЕ

Под редакцията на
Проф. д-р Васил Величков Тодоров, д. м. н.

Издателство „Парадигма“
София, 2018

УВОД

Броят на болните с терминална бъбречна недостатъчност (ТБН), лекувани с хемодиализа (ХД) нараства ежегодно в световен мащаб. Качеството на техния живот се определя до голяма степен от качеството на хемодиализното им лечение. Един от основните фактори за това е типът на използвания съдов достъп. Съществуват три основни типа съдов достъп – артерио-венозна фистула, артерио-венозна протеза и централни венозни катетри (ЦВК).

Централните венозни катетри от своя страна са временни и тунелизирани. Временните катетри за хемодиализа са въведени в практиката в средата на 70-те години на ХХ век, докато тунелизираните започват да се употребяват през 90-те години.

Независимо от усилията на медицинските специалисти, свързани с хемодиализното лечение – нефролози, хирурзи, интервенционални рентгенолози, за увеличаване честотата на артерио-венозната анастомоза като постоянен съдов достъп, свързан с най-малко усложнения, през последните две десетилетия се отчита нарастване на използването на ЦВК в световен мащаб. Това се определя както от променената възрастова структура на хемодиализната популация (нараства средната възраст на болните) и промененият коморбидитет (нараства честотата на болните със захарен диабет, затлъстяване, сърдечно-съдови заболявания и неоплазми), така също и от основното предимство на катетрите – възможността те да бъдат използвани като съдов достъп непосредствено след тяхното поставяне.

Показанията за използването на ЦВК в диализните отделения са остра бъбречна недостатъчност (ОБН), обструктивни

уропатии (ОБУ) с анурия и азотемия, тежки екзогенни интоксикации (ИНТ), временно лечение с хемодиализа на болни, лекувани с перитонеална диализа и болни с ХБН, с липсващ или проблемен постоянен съдов достъп. Тези показания, заедно с променения възрастов и коморбиден профил на хемодиализната популация, дават възможност за различни решения, свързани с вида на използвания катетър, мястото на неговата инсерция и времето на престоя му. В световната литература тунелизираните катетри се разглеждат все по-често като постоянен съдов достъп, предвид използването им продължително време при болните и особено при тези с „изчерпан“ друг тип постоянен съдов достъп.

Нарастващото използване на ЦВК поставя редица практически въпроси, касаещи намаляване честотата на ранните и късните им усложнения, което ще доведе до по-адекватно хемодиализно лечение на болните и подобряване на качеството на техния живот.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В съвременната ера на застаряващо население с различни и множество съпътстващи заболявания непрекъснато се отчита нарастването на относителния дял на лицата с влошена бъбречна функция и на тези, изискващи бъбречно-заместваща терапия в световен мащаб. Проблемите от сърдечно-съдов произход, захарният диабет и затлъстяването създават затруднения при осигуряването на постоянен съдов достъп за хемодиализно лечение. Медицината, ориентирана към нуждите на болния, е призвана да осигури адекватна терапия, независимо от наличните трудности.

В този аспект, доброто познаване на усложненията, свързани с използването на централните венозни катетри за хемодиализа, е залог за подобряване на качеството на лечението на болните с терминална бъбречна недостатъчност. Това предполага различни решения, индивидуални за всеки болен, по отношение на мястото на инсерцията на катетъра. Това място трябва да е съобразено с очакваната продължителност на хемодиализното лечение, конституционалния статус на пациента, наличието на съпътстващи заболявания и възможностите за осигуряването на други, алтернативни съдови достъпи. Съдовият достъп трябва също така да бъде съобразен и с индивидуалните предпочитания на болния, неговото емоционално състояние, вижданията му за неговото място и положение в обществото.

Индивидуалният подход е в основата на съвременната медицина, която трябва не само да увеличи продължителността на живота на пациента, а също така да осигури неговия комфорт и добро качество.

Окомплектоването на диализните отделения в структуроопределящите болници с необходимата съвременна апаратура с възможности за Доплер-сонография, конвенционална пост-процедурна рентгеноскопия/графия и ангиография на болния с централен венозен катетър са условия, без които е немислимо съвременното лечение. Квалификацията на персонала, работещ в тези звена, е най-важна предпоставка за високо качество на медицинска дейност.

Лекарят нефролог е ключовата фигура за осигуряване на съвременния съдов достъп. Неговите познания и визия за хемодиализното лечение са необходими за успешното решаване на проблемите, свързани със съдовия достъп. Във все повече страни по света отговорността за осигуряването на съдовия достъп на хемодиализния болен се прехвърля от интервенционалния рентгенолог и съдовия хирург към работещия непосредствено с пациента нефролог.

под редакцията на проф. В. Тодоров

КИСТОЗНИ БОЛЕСТИ НА БЪБРЕЦИТЕ

*Издателски център
Медицински университет - Плевен
2016*

Васил Тодоров

Бисер Борисов

Милена Янкова

КИСТОЗНИ БОЛЕСТИ НА БЪБРЕЦИТЕ

Под редакцията на проф. В. Тодоров, д. м. н.

Автори:
© Васил Тодоров
Бисер Борисов
Милена Янкова

Рецензент:

Проф. Боряна Делийска, д.м.н.

Първо издание, 2016

© Издател: ИЦ "МУ - Плевен, ул. "св. Климент Охридски" №1
Печат: "ЕА" АД, гр. Плевен, ул. "Сан Стефано" № 43

ISBN 978-956-756-190-8

КИСТОЗНИ БОЛЕСТИ НА БЪБРЕЦИТЕ

Съдържание

1. Увод	5
2. Класификация на кистозните болести на бъбреците – В. Тодоров.....	7
3. Патогенеза на кистозното формиране – В. Тодоров....	11
4. Автозомна доминантна поликистозна бъбречна болест – В. Тодоров.....	28
5. Автозомна рецесивна поликистозна бъбречна болест – В. Тодоров.....	58
6. Нефронофтиза – В. Тодоров, Б. Борисов.....	64
7. Медуларна кистозна болест – В. Тодоров.....	77
8. Медуларен гъбест бъбрек – В. Тодоров.....	86
9. Кистозна болест на реналния синус – В. Тодоров.....	92
10. Придобита кистозна болест на бъбреците – В. Тодоров, М. Янкова.....	107
11. Кистозна бъбречна дисплазия – В. Тодоров.....	119
12. Прости бъбречни кисти – В. Тодоров.....	125

НЕФРОНОФТИЗА

История и терминология. В исторически аспект описанията на нефронофтизата (НФТ) в литературата са „объркващи“, тъй като те включват бъбречни болести с различни клинични симптоми и начини на унаследяване, а също и комбинация на основното заболяване с допълнителни органични увреждания.

През 1951 г. G. Fanconi et al. първи описват фамилната ювенилна нефронофтиза като заболяване, характеризиращо се с аутозомно-рецесивен начин на унаследяване и проявяващо се клинично с полиурия, намалена концентрационна способност на бъбреците, тежка анемия и прогресираща хронична бъбречна недостатъчност, (водеща до смърт преди настъпването на пубертета), при липса на тежка протеинурия, отоци и артериална хипертония. При аутописия бъбреците са с намалени размери, а микроскопски е налице картината на тежък интерстициален нефрит. Медуларни кисти не се споменават, но се виждат на една от микроскопските фотографии. До 1964 г. са публикувани и други подобни случаи, главно в Европа, а след това и в САЩ.

Малко по-рано – през 1945 г., C. Smith и J. Graham описват случай с 8-годишно бяло момиче, което има от около година тежка анемия и хронична бъбречна недостатъчност. След смъртта му се установява, че бъбреците са неуголемени, с много кисти, локализирани само в медулата. Авторите приемат, че се касае за медуларна кистозна болест.

До деветдесетте години на миналия век са описани около 300 подобни случая. Те се представят с различни имена: медуларна кистозна болест, уремична медуларна кистозна болест, кистозна болест на бъбречната медула, фамилна ювенилна нефронофтиза, сол-губещ нефрит, уремичен гъбест бъбрек, болест на Fanconi,

бъбречно-ретинална дисплазия и дори погрешно – медуларен гъбест бъбрек.

Още през 1965 г. R. Nairb et al. обръщат внимание на сходството между нефронофтизата и медуларната кистозна болест. В някои от последващите описания обаче липсва фамилност, пациентите са често възрастни, а не деца. Объркването се засилва и от съобщения за фамилии, в които предаването на болестта е аутозомно-доминантно; от описания, в които в една и съща фамилия са налице и доминантен, и рецесивен начин на унаследяване; или пък от описания, в които унаследяването е неясно. Повечето описани случаи с нефронофтиза или с медуларна кистозна болест имат доста сходни клинично-морфологични и генетични белези и са били обсъждани като едно заболяване, макар че често унаследяването е оставало неизяснено, а възрастните граници – неопределени.

Дефинирането на комплекса „нефронофтиза-медуларна кистозна болест“ като една болестна единица се е осъществявало бавно. Докато в миналото в Европа са обръщали внимание на тубулните промени и са неглижирали кистите, в САЩ – обратно – ударението е поставяно на наличието на кисти в медулата. Клиничната хетерогенност на състоянието дълго време е била обект на дебати. Първоначално и чак до 1970 г. болестите са били описвани поотделно. Впоследствие, главно поради трудната разграничимост на патологичните находки, комплексът е представян като една болест. Макар че клиничната и генетичната хетерогенност не определят непременно развитието на различни заболявания, много автори са предпочитали термина „нефронофтиза-медуларна кистозна болест комплекс“.

Понастоящем все по-често се приема, че "има противоречиви схващания за това, дали се касае за едно заболяване с различни превалирани прояви и различна възраст на клиничната демонстрация", и че "съществуват причини да се смята, че това са различни болести, независимо от сходните патологоанатомични и клинични симптоми" (A. Aguilera et al., 1997, S. Kroiss et al., 2000).

Направените в последните години широкомасштабни "linkage" проучвания потвърждават, че се касае за хетерогенна патология, характеризираща се главно с бърбечно увреждане с образуване на малки по размер кисти и тежък интерстициален нефрит, понякога в съчетание с екстраренални аномалии. Разликите между отделните болестни състояния са предимно във възрастта, в която се развива терминална уремия, в някои морфологични промени и най-вече – в генетичните маркери. Въпреки това някои автори продължават да ги обединяват в комплексна "нефронофтиза-медуларна кистозна болест". Независимо от сходните морфологични изменения и клинични симптоми други автори разграничават нефронофтизата от медуларната кистозна болест.

Разпространение. Автозомната рецесивна (ювенилната) НФТ е била и продължава да бъде обсъждана като рядко заболяване. Описвана е главно в Европа и в Северна Америка, но има докладвани случаи от Южна Америка, Иран, Израел, Япония, респ. при деца от индийски, арабски и турски произход. Като че ли не е установявана сред негри. Разпространението сред населението не е определено. Според някои автори броят на описаните пациенти е много малък, което позволява да се цитират само данни отъсно честотата сред децата, лекувани заради уремия – между 15 и 32%. Може би по-точно е становището, според което НФТ е рядка в общата популация, но е най-честото генетично заболяване, което е

причина за хронична бърбечна недостатъчност при 10-15% от децата на поддържащо диализно лечение в Европа. В някои страни се съобщават по-високи от средните за континента стойности: във Франция – 25%, в Англия – 22%. Според едно проучване от Швеция честотата на НФТ сред 1000 трансплантирани е 1%, а сред трансплантираните деца тя е на второ място по честота след синдрома на Aroft. Честотата на заболяването се изчислява на 9/8,3 милиона живородени индивиди в САЩ и 1/50 000 раждания – в Канада.

Болестта засяга еднакво често и двата пола.

Класификация. Правени са многобройни опити за класификация. Като критерии са използвани възрастта на пациентите към началото на клиничната демонстрация или генетичната принадлежност.

Според времето на изява на хроничната бърбечна недостатъчност, НФТ се разделя на: инфантилна – уремия се развива перинатално и до 3-годишна възраст; ювенилна – пациентите достигат терминална хронична бърбечна недостатъчност средно на около 13-годишна възраст и по правило преди навършване на 20 години; адолесцентна – хронична бърбечна недостатъчност се развива на възраст средно 19-20 години (в интервала 16-25 години).

Патологоанатомия. Макроскопски, бърбечите са с непроменени или с леко намалени размери и с дребнозърнеста повърхност. Кората е изтънена и фиброзирапа. На срез се визуализират многобройни малки кисти, локализирани предимно в медулата и към кортико-медуларната граница, с размери 1-15 mm. Повечето кисти произхождат от събирателните каналчета. Кистите се развиват относително късно в хода на заболяването.

Водещи при светлинномикроскопското изследване са тежките тубулни промени. Част от тубулите са атрофични, базалната им мембрана е силно задебелена, други са дилатирани и с хипертрофичен изглед, а трети – колабирани. Тубулният епител може да е разделен, като вътрешни гладки слоеве граничат с външни нагънати. Промените в базалната мембрана на тубулите силно варират между различни полета на микроскопския препарат, което е *hallmark* за това заболяване, а освен това са по-интензивни, отколкото при която и да е друга тубулоинтерстициална нефропатия. По-често са налице задебеляване и ламиниране на мембраната, но едновременно с това се намират и участъци на изтъняване. Задебеляване и дивертикули се наблюдават по-често в дисталните тубули и бримката на Henle. Налице е средностепенна фиброза, обичайно без възпалителна клетъчна инфилтрация. Епителът е с полипloidна хиперплазия и заедно с перитубулната интерстициална склероза участва във формирането на бъбречните кисти. При напреднали увреждания епителът е дедиференциран. Дисталните и събирателните каналчета са по-тежко засегнати от патологичния процес. В началните стадии отклоненията са фокални, а в напредналите е налице картината на тежък дифузен склерозиращ тубулоинтерстициален нефрит. Някои автори намират много тежка мононуклеарна интерстициална инфилтрация.

Имунофлуоресцентното изследване дава негативни резултати. Наскоро с помощта на имунопероксидазна техника е установена абнормна експресия на α -5-интегрин-фибронектиновия рецептор в тубулната базална мембрана, във връзка с което възниква хипотезата, че тубулните клетки експресират компенсаторно α -5-интегрин-фибронектина поради дефектна функция на α -6-

интегриновата молекула. Това води до увреждания на тубулната базална мембрана, типични за НФТ.

Генетика. В началото на 90-те години на миналия век започват щателни генетични изследвания на засегнатите от заболяването пациенти и техните семейства. Така се установява, че НФТ (за която се знае още от втората половина на миналия век, че се унаследява по автосомно-рецесивен начин) е генетично-хетерогенно заболяване, при което водещите морфологични промени в бъбреците се кодират от различни гени, разположени в различни хромозоми.

Тип 1 – ювенилна НФТ. Първи С. Antignac et al., през 1993 г., идентифицират генния locus на първия тип НФТ (НРН1) в късото рамо на втората хромозома – 2q12-q13. Няколко години по-късно – в 1998 г. Fr. Nidebrandt изолира и самия ген (НРН1). Хомозиготна делеция в генния locus е установена при 70% от децата. Този дефект обхваща участък с големина 250 kb и в него се откриват два гена. Единият кодира диференциалнта на Т-лимфоцитите и заема малка част от увредения хромозомен участък. Другият е отговорен за прокизводството на протеин с 677 аминокиселини, наречен *perlecanin*. Той представлява блоклиращ протеин, участващ в регулацията на междуклетъчните взаимодействия и на клетъчния поларитет. Това откритие дава възможност за проучване на функциите на *perlecanin* при тубулните клетъчно-матриксни взаимодействия и на тяхната роля за интерстициалната фиброза и за кистогенезата. Този ген е отговорен за около 85% от случаите на НФТ.

Тип 2 – инфантилна НФТ. Патологичният ген (НРН2) е разположен в късото рамо на деветата хромозома – 9q22-q31. Промените обхващат участък с големина 12,9 cM, разположен

между маркерите D9S280 и GGA13G09. Този ген кодира продуцията на нискомолекулен протеин, наречен *inversin*. Направените проучвания върху структурата и функциите на този белтък и сравняването им с тези на протеините *perh1osus1* и *beta2microglobulin* показват връзка между тях и развитието на бъбречни кисти у някои животни.

Тип 3 – адолесцентна НФТ. Патологичният ген (NPNP3) е локализиран в третата хромозома (3q21-q22) при изследвания в голъма венецуелска фамилия през 2000 г. Генният locus на адолесцентната НФТ е разположен в генетичен интервал с големина 2,4 cM, между маркерите D3S1292 и D3S1238, и съдържа ген, кодиращ рецесорна тирозинкиназа, свързваща молекула с богати на левцин фрагменти в екстрацелуларното пространство. Тези елементи са вискоспецифични и участват в клетъчната адхезия. Подобна функция притежава и характерният за НФТ тип 1 *perh1osus1*. Генният продукт също е изолиран и съответно се нарича *perh1osus1*3. Той е протеин с 1330 аминокиселини и вероятно взаимодейства с *perh1osus1*1.

Невъзможността да се установи принадлежност към нито един от познатите три генетични варианта на НФТ в четири от общо осем фамилии, изследвани от H. Omigan et al., сочи, че вероятно най-малко още един ген детерминира развитието на болестта, а така се затвърждава генетичната хетерогенност на НФТ.

Последващи изследвания в германска фамилия с наличие на кръвородствени връзки позволяват да се установи, че генът за синдрома на Senior-Loken е в близост locus на NPNP3. Разположението на locus на gena за синдрома на Senior-Loken до NPNP3 създава възможност двете заболявания да възникват в резултат на мутации на един и същ плейотропен ген или на други

два „добавни“ gena. Наскоро беше установен още един генетичен маркер, кодиращ промени в организма както при ювенилната НФТ, но разположен в дългото рамо на първата хромозома – 1p36. Това е нов locus на gena за синдрома на Senior-Loken. Някои автори дори отделят пациентите, положителни за този генетичен маркер, в отделна група – НФТ тип 4, при която патологичният ген кодира протеина *perh1osus1*4.

Клинична картина. Първите симптоми са полиурия и полидипсия още в детска възраст, поради намалена способност да се концентрира урината. Често се съчетават с *epilepsis nocturna*. При раждането и в първите месеци или години ръстът е нормален. Другите клинични симптоми се появяват, когато концентрационната способност се редуцира отчетливо. развитието на хипостенурия обичайно е свързано със забавяне на растежа. Важен симптом е прогресиращата хронична бъбречна недостатъчност, която е постоянна, невъзвратима и често незабележима до началните стадии, когато тя става причина за диагностициране на основното заболяване. Уринният анализ показва незначителни отклонения или липса на такива. Протеинурия няма или е нискостепенна, като понякога е резултат на вторичната гломерулна склероза. Хематурия и артериална хипертония не се установяват. При част от пациентите се наблюдава анемия, която е тежкостепенна и се дължи на нарушена рецесорна регулация на еритропоетиновия синтез. Ниски серумни нива на еритропоетина се установяват и преди настъпването на хронична бъбречна недостатъчност. Метаболитната ацидоза може да бъде водещият симптом, но обичайно се развива, когато гломерулната филтрация спадне под 40 ml/min. Екскрецивната натрия загуба се установява при много пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, но не е ясно в каква

степен е налице при нормална бъбречна функция. Драматична хипонатриемична дехидратация се развива при неадекватно ограничаване на солевия внос или при гастроинтестинални заболявания. Именно натриевата загуба е вероятната причина за липса на хипертония. Няма данни за проксимална тубулна дисфункция – липсват глюкозурия, аминокацидурия и хипофосфатемия.

Пациентите с НФТ достигат до терминална хронична бъбречна недостатъчност на средна възраст 13 години и по правило преди 25-годишна възраст. Според R. Waldner et al. периодът от първите симптоми до терминалната уремия е от 1 до 10 години. Съпоставянето на генетичните и клиничните данни дава възможност да се заключи, че при инфантилната НФТ се стига до хронична бъбречна недостатъчност в първите 3 години от живота, при ювенилната – на средно 13-годишна възраст, и при адолесцентната – на около 19-годишна възраст.

В клиничната картина на заболяването се описват множество съществени аномалии на други органи и системи. Те се комбинират само с НФТ и никога с МКБ. Най-често се засягат очите. Най-честата аномалия, при 10-15% от децата, е синдромът на Senior-Loken (НФТ с пигментен ретинит и дегенерация на ретината). Според някои автори синдромът представлява комбинация от НФТ и конгениталната амавроза на Leber. Очните лезии са вариабилни. Амаврозата на Leber включва клинично и генетично хетерогенно увреждане на ретината с тежка загуба на зрението (по правило още при раждането), нистагъм, лош папиларен рефлекс при нормална ретина или различни степени на пигментен ретинит. Терминът „талеторетинална дегенерация“ покрива група от вродени увреждания на хориоидеята и ретината, имащи различна тежест и

произход. При тежките форми се стига до слепота в ранна детска възраст, а при по-леките – до разностепенно влошаване на зрението и променлива прогресия във времето. Генът, обуславящ развитието на синдрома на Senior-Loken, е локализиран в 3q21-q22 и съдържа целия „критичен“ регион на PRNP3. Независимо от това невинаги НФТ тип 3 се съчетава с очни аномалии.

В някои случаи се установява пигментна ретинопатия, комбинирана с офталмоплегия, церебеларна атакия, глухота и невродегенерация, които водят до диагнозата митохондриална цитопатия. Други очни увреждания са колобома, катаракта, амблиопия, нистагъм.

През 1969 г. M. Jouber et al. описват пет деца с автосомно-рецесивно заболяване, характеризиращо се с пристъпен нистагъм, епизодична тахипнея или апнея, тежкостепенно забавено развитие и церебеларна хипоплазия. Състоянието е определено като синдром на Jouber. Понастоящем е известно, че синдромът се комбинира с НФТ, макар че генетичният анализ не открива хомозиготните отклонения, характерни за PRN1.

Комбинацията от очна моторна апраксия и НФТ се определя като синдром на Sojan. Чернодробното увреждане съчетава хепатоспленомегалия и чернодробна фиброза. Ако чернодробната фиброза се комбинира с костна дисплазия, се касае за синдром на Mainzer.

Според някои автори съчетани аномалии се проявяват клинично само при ювенилната НФТ, според повечето обаче те могат да се наблюдават и при трите типа на болестта, като налицето им няма диференциалнодиагностично значение.

Обобщени литературни данни дават основание да се приеме, че в около 80% от фамилиите с НФТ няма екстраренални аномалии.

Диагноза. Диагнозата на НФТ се базира на клинични, патоморфологични и генетични данни, но при малко пациенти се позитивират критерии от трите групи.

Възможностите на изобразяващите диагностични методи не са големи. Ултразвуковото изследване показва нормални или леко намалени по размери бъбреци с повишена ехогенност на паренхимата и нарушено кортико-медуларно свързване. В ранните стадии на болестта кистите често се пропускат или се подценяват. Според някои автори сонографията предлага добри възможности за диагностицирането на НФТ, макар че опитът в това отношение е доста ограничен. Чрез веноната урография обичайно не се откриват отклонения. Бъбречната биопсия, дори ако е открита, не дава сигурни резултати. При оценката на наличието на кисти трябва да се има предвид, че те са често находка при голяма част от пациентите с хронична бъбречна недостатъчност. Изобщо са налице хроничен склерозиращ тубулоинтерстициален нефрит и мултиплени кисти в кортикомедуларната зона. Мненията по отношение на КТ са противоположни. Според някои автори тя е информативен метод за диагностициране на ранните случаи, но според други – не показва характерни отклонения и не е средство на избор за поставяне на диагнозата. Реновазографията може да подпомогне поставянето на правилна диагноза според някои автори и то ако се позитивират следните доста неспецифични отклонения: намалени бъбречни размери, редуциран кортекс, липса на кортикални кисти, стеснение и изтъняване на интерлобарните артерии. Повечето автори обаче изобщо не я споменават в дискусиата относно диагностицирането на болестта.

Диференциална диагноза. Включва други кистозни болести и редки синдроми: автозомна доминантна бъбречна поликистозна болест; автозомна рецесивна бъбречна поликистозна болест; медуларен гъбест бъбрек синдром на Лагенсе-Моол (ментална ретардация, затлъстяване, хипогонадизъм, ретинална дистрофия, неврологични отклонения без полидактилия); синдром на Вардег-Виед (ментална ретардация, затлъстяване, хипогонадизъм, ретинална дистрофия, полидактилия, хроничен интерстициален нефрит).

Лечение. Няма специфична терапия. Лечебните мероприятия са насочени към корекция на водните и на електролитните нарушения. При развитие на терминална хронична бъбречна недостатъчност се обсъждат диализно лечение или бъбречна трансплантация. Бъбречната трансплантация е средство на избор за лечение на хронична бъбречна недостатъчност при пациентите с НФТ. Смята се, че промените в тубулната базална мембрана, кистообразуването и интерстициалната фиброза не рецидивират в трансплантата.

Книгопис

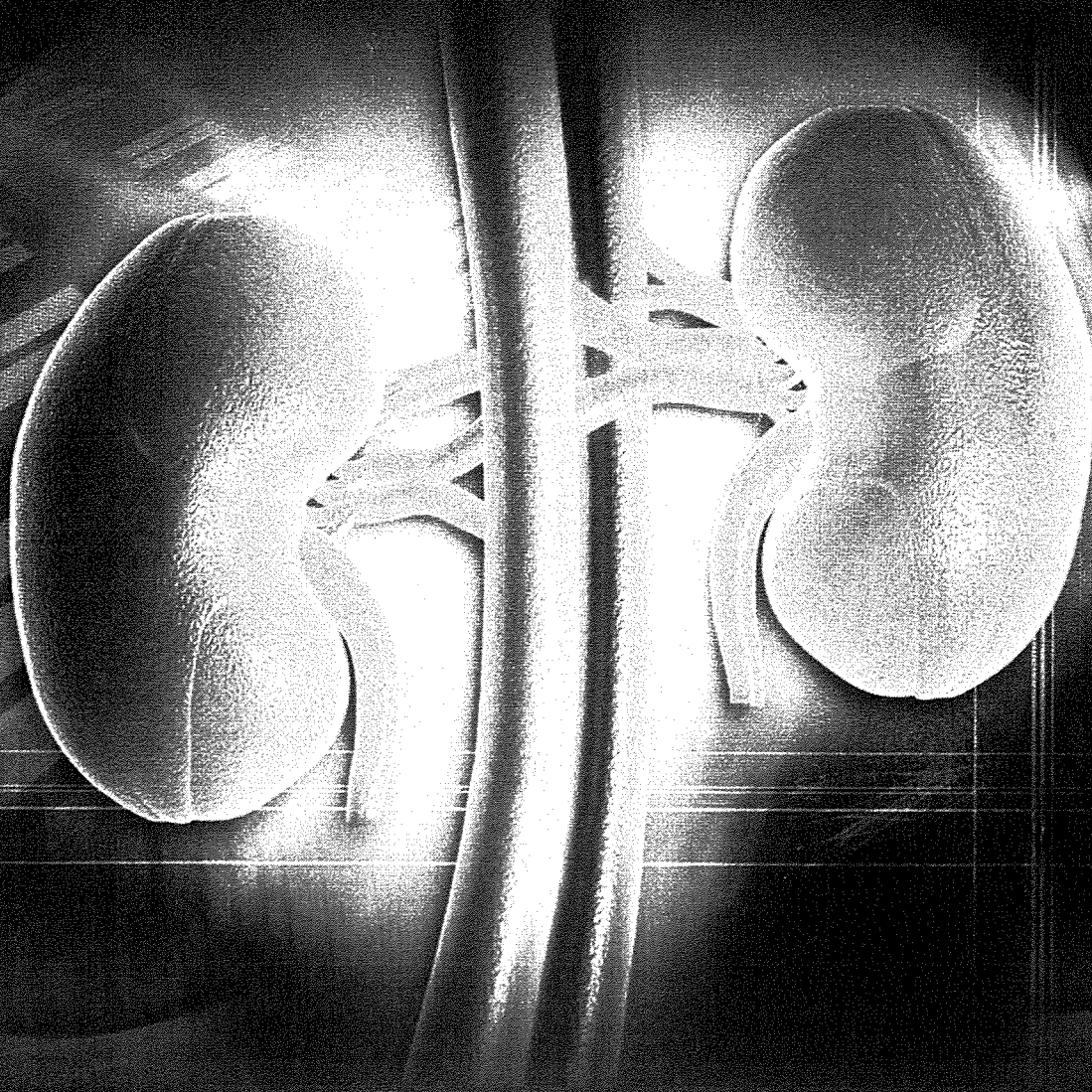
1. Aguileta A., M. Rivera, N. Gallejo, J. Nogueira, J. Ojino. Sonographic appearance of the juvenile nephroporphthis-cystic renal medulla complex. *Nephrol. Dial. Transplant.* 12, 1997, 3, 625-626.
2. Antignac C., C. H. Arduy, J. S. Beckmann, F. Benessy, F. Gros, M. Medhoub, F. Hildebrandt, J.-L. Dufier, C. Kleinkecht, M. Brojer, J. Weissensbach, R. Nahlb, D. Cohen. A gene for familial juvenile nephroporphthis (recessive medullary cystic kidney disease) maps to chromosome 2p. *Nat. Genet.* 3, 1993, 4, 342-345.
3. Donaldson J. et al. Nephrocystin-conserved domains involved in targeting to epithelial cell-cell junction, interaction with filamins, and establishing cell polarity. *J. Biol. Chem.* 277, 2002, 32, 29028-29035.
4. Fanconi G. et al. Die Familiäre Juvenile Nephroporphthise. *Helvetica Paed. Acta* 6, 1951, 1-49.
5. Femandes de Monier C. J., B. Fargier, A. Villaliquan. Nephroporphthis juvenile familial (combinacion de 16 familias con un arbol genealogico comun). *Nephrologia XX*, 2000, 2, 151-157.
6. Gardner K. D. Jr. Juvenile nephroporphthis and renal medullary cystic

- disease. In: Cystic diseases of the kidneys. K. D. Gardner Jr. (Ed.). New York, Wiley, 1976.
7. Habib R. et al. L'ectasie tubulaire precalicielle chez l'enfant. *Annales de Pediatrie* 41, 1965, 980-990.
 8. Hildebrandt F. Identification of a gene for nephronophthisis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 13, 1998, 6, 1334-1336.
 9. Izzedine H., B. Bodaghi, V. Launay-Vacher, G. Deray. Eye and kidney: From clinical findings to genetic explanations. *J. Am. Soc. Nephrol.* 14, 2003, 2, 516-525.
 10. Kleinknecht C., R. Habib. Nephronophthisis. In: *Oxford textbook of clinical nephrology*. S. Cameron, A. M. Davison, J. -P. Grünfeld, D. Kerr, E. Ritz (Eds.). Oxford university press, 1992, 2188-2197.
 11. Konrad M., S. Saunier, L. Heidet, F. Silbermann, F. Benessy, J. Calado, D. La Paslier, M. Broyer, M. C. Gubler, C. Antignac. Large homozygous deletion of the 2q13 region are a major of juvenile nephronophthisis. *Hum. Mol. Genet.* 5, 1996, 3, 367-371.
 12. Niaudet P. Nephronophthisis. *Orphanet encyclopedia*. 2004 (www.orpha.net).
 13. Nyberg G., S. Friman, C. Svalander, and G. Nordén. Spectrum of hereditary renal disease in a kidney transplant population. *Nephrol. Dial. Transplant.* 10, 1995, 6, 859-865.
 14. Olbrich H., H. Omran, F. Hildebrandt. Mutation in a novel gene, NPHP3, cause adolescent nephronophthisis, tapeto-retinal degeneration and hepatic fibrosis. *Nat. Genet.* 34, 2003, 4, 455-459.
 15. Omran H., C. Fernandez, M. Jung, K. Häffner, B. Fargier, A. Villaquiran, R. Waldherr, N. Gretz, M. Brandis, F. Rüschemdorf, A. Reis, F. Hildebrandt. Identification of a new gene locus for adolescent nephronophthisis, on chromosome 3q22 in a large Venezuelan pedigree. *Am. J. Hum. Genet.* 66, 2000, 1, 118-127.
 16. Omran H., G. Sasmaz, K. Häffner, A. Volz, H. Olbrich, R. Melkaoui, E. Otto, F. Wienker, R. Korinthenberg, M. Brandis, C. Antignac, F. Hildebrandt. Identification of a gene locus for Senior-Loken syndrome in the region of the nephronophthisis type 3 gene. *J. Am. Soc. Nephrol.* 13, 2002, 1, 75-79.
 17. Omran H., K. Häffner, S. Burth, S. Ala-Mello, C. Antignac, F. Hildebrandt. Evidence for further genetic heterogeneity in nephronophthisis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 16, 2001, 4, 755-758.
 18. Waldherr R., T. Lennert, H. Weber, H. Födisch, K. Schärer. The nephronophthisis complex. A clinicopathologic study in children. *Virchows Arch. (Pathol. Anat.)* 394, 1982, 235-254.
 19. Welling L. W., J. J. Grantham. Cystic and developmental diseases of the kidney. In: *The Kidney*. B. M. Benner, F. C. Rector (Eds.), Saunders, Philadelphia, 1991, 1657-1694.



НЕФРОЛОГИЯ

Под редакцията на
проф. д-р Емил Паскалев, дмн



София, 2015 г.

системна склероза, дерматомиозит и полимиозит	Р. Робева, М. Йорданов, В. Минкова
Бъбречна амилоидоза. Бъбречно засягане при плазматично-клетъчна дискразия	Б. Богов
Неамилоидни фибрилари и имунотактоидни гломерулопатии	Е. Паскалев
Бъбречни увреждания при захарен диабет	И. Калудина, Н. Ненчев
Бъбречно засягане при саркоидоза	М. Николова, Р. Кръстева
Метаболитен синдром и бъбречни увреждания	Д. Монова
9. Тубуло-интерстициални заболявания.....	375
Инфекции на бъбреците и пикочните пътища	Р. Джераси
Хроничен пиелонефрит	Р. Джераси
Бъбречни инфекции при захарен диабет	Р. Джераси
Обструктивна нефропатия	Р. Джераси, М. Николова
Рефлуксна нефропатия	Р. Джераси
Хантавирусна инфекция (Хеморагична треска с бъбречен синдром)	Н. Кълвачев, И. Христова
Туберкулоза на отделителната система	Ч. Славов
Остър интерстициален нефрит	А. Рапонджиева
Хронични тубулоинтерстициални нефропатии – етиология, патогенеза, класификация	А. Рапонджиева
Аналгетична нефропатия	Д. Монова, Н. Беловеждов
Литиева нефропатия	Б. Богов
Подагрозна нефропатия	Д. Монова, С. Монов
Хипокалиемична нефропатия	Б. Богов
Хиперкалциемия и бъбречно увреждане	Р. Кръстева
Балканска ендемична нефропатия	Е. Паскалев, Б. Златков, М. Ортова, М. Димитров, М. Петрова, Ж. Филипов
Радиационни увреждания на бъбреците и пикочните пътища	Д. Монова
Ретроперитонеална фиброза - първична и вторична	Р. Джераси, М. Николова
Бъбречнокаменна болест	Д. Младенов, Б. Делийска, П. Симеонов, С. Атанасова, М. Георгиев, В. Младенов, В. Василев, Е. Паскалев
10. Генетични и вродени заболявания на отделителната система.....	493
Болест на Андерсон-Фабри	Е. Паскалев, Б. Златков, Ж. Филипов, М. Ортова, М. Димитров, Д. Генов, М. Петрова, Л. Христова, Т. Методиева Ж. Филипов, Е. Паскалев, Б. Златков
Синдром на туберозна склероза	Б. Богов
Вродени нарушения на тубулната функция:	Б. Богов
- Синдром на Bartter	Б. Богов
- Синдром на Liddle	
- Синдром на Gitelman	
Болести на колагена на ГБМ	М. Николова
- Синдром на Alport	Б. Делийска
- Болест на тънките мембрани	
Кистозни болести на бъбреците:	В. Тодоров
- Класификация - генетични и негенетични (придобити и разстройства в развитието)	В. Тодоров
- Автозомна доминантна поликистозна бъбречна болест	В. Тодоров, Б. Борисов
- Автозомна рецесивна поликистозна бъбречна болест	В. Тодоров
- Нефронофтиза	В. Тодоров
- Медуларна кистозна болест	В. Тодоров
- Медуларен гъбест бъбрек	В. Тодоров
- Кистозна бъбречна дисплазия	Р. Кръстева
- Кисти на реналния синус	В. Тодоров, М. Янкова
- Придобита кистозна болест на бъбреците	В. Тодоров
- Прости бъбречни кисти	
11. Новообразувания на бъбреците и пикочните пътища.....	549

НЕФРОНОФТИЗА

В. Тодоров, Б. Борисов

История и терминология

В исторически аспект описанията на нефронофтизата (НФТ) в литературата са „объркващи“, тъй като те включват бъбречни болести с различни клинични симптоми и начини на унаследяване, а също и комбинация на основното заболяване с допълнителни органични увреждания.

През 1951 г. G. Fanconi et al. първи описват фамилната ювенилна нефронофтиза като заболяване, характеризиращо се с автозомно-рецесивен начин на унаследяване и проявяващо се клинично с полиурия, намалена концентрационна способност на бъбреците, тежка анемия и прогресираща хронична бъбречна недостатъчност (водеща до смърт преди настъпването на пубертета), при липса на тежка протеинурия, отоци и артериална хипертония. При аутопсия бъбреците са с намалени размери, а микроскопски е налице картината на тежък интерстициален нефрит. Медуларни кисти не се споменават, но се виждат на една от микроскопските фотографии. До 1964 г. са публикувани и други подобни случаи, главно в Европа, а след това и в САЩ.

Малко по-рано – през 1945 г., С. Smith и J. Graham описват случай с 8-годишно бяло момиче, което има от около година тежка анемия и хронична бъбречна недостатъчност. След смъртта му се установява, че бъбреците са неуголемени, с много кисти, локализирани само в медулата. Авторите приемат, че се касае за медуларна кистозна болест.

До деветдесетте години на миналия век са описани около 300 подобни случая. Те се представят с различни имена: медуларна кистозна болест, уремична медуларна кистозна болест, кистозна болест на бъбречната медула, фамилна ювенилна нефронофтиза, сол-губещ нефрит, уремичен гъбест бъбрек, болест на Fanconi, бъбречно-ретинална дисплазия и дори погрешно – медуларен гъбест бъбрек.

Още през 1965 г. R. Habib et al. обръщат внимание на сходството между нефронофтизата и медуларната кистозна болест. В някои от последващите описания обаче липсва фамилност, пациентите са често възрастни, а не деца. Объркването се засилва и от съобщения за фамилии, в които предаването на болестта е автозомно-доминантно; от описания, в които в една и съща фамилия са налице и доминантен, и рецесивен начин на унаследяване; или пък от описания, в които унаследяването е неясно. Повечето описани случаи с нефронофтиза или с медуларна кистозна болест имат доста сходни клинично-морфологични и генетични белези и са били обсъждани като едно заболяване, макар че често унаследяването е оставало неизяснено, а възрастовите граници – неопределени.

Дефинирането на комплекса „нефронофтиза-медуларна кистозна болест“ като една болестна единица се е осъществявало бавно. Докато в миналото в Европа са обръщали внимание на тубулните промени и са negliжирали кистите, в САЩ – обратно – ударението е поставяно на наличието на кисти в медулата. Клиничната хетерогенност на състоянието дълго време

е била обект на дебати. Първоначално и чак до 1970 г. болестите са били описвани поотделно. Впоследствие, главно поради трудната разграничимост на патологичните находки, комплексът е представян като една болест. Макар че клиничната и генетичната хетерогенност не определят непременно развитие на различни заболявания, много автори са предпочитали термина „нефронофтиза-медуларна кистозна болест комплекс“.

Понастоящем все по-често се приема, че „има противоречиви схващания за това, дали се касае за едно заболяване с различни превалиращи прояви и различна възраст на клиничната демонстрация“, или че „съществуват причини да се смята, че това са различни болести, независимо от сходните патологоанатомични и клинични симптоми“ (A. Aguilera et al., 1997, S. Kroiss et al., 2000).

Направените в последните години широкомащабни „linkage“ проучвания потвърждават, че се касае за хетерогенна патология, характеризираща се главно с бъбречно увреждане с образуване на малки по размер кисти и тежък интерстициален нефрит, понякога в съчетание с екстраренални аномалии. Разликите между отделните болестни състояния са предимно във възрастта, в която се развива терминална уремия, в някои морфологични промени и най-вече – в генетичните маркери. Въпреки това някои автори продължават да ги обединяват в комплекса „нефронофтиза-медуларна кистозна болест“. Независимо от сходните морфологични изменения и клинични симптоми други автори разграничават нефронофтизата от медуларната кистозна болест.

Разпространение

Автозомната рецесивна (ювенилната) НФТ е била и продължава да бъде обсъждана като рядко заболяване. Описвана е главно в Европа и в Северна Америка, но има докладвани случаи от Южна Америка, Иран, Израел, Япония, респ. при деца от индиански, арабски и турски произход. Като че ли не е установявана сред негри. Разпространението сред населението не е определено. Според някои автори броят на описаните пациенти е много малък, което позволява да се цитират само данни относно честотата сред децата, лекувани заради уремия – между 15 и 32%. Може би по-точно е становището, според което НФТ е рядка в общата популация, но е най-честото генетично заболяване, което е причина за хронична бъбречна недостатъчност при 10-15% от децата на поддържащо диализно лечение в Европа. В някои страни се съобщават по-високи от средните за континента стойности: във Франция – 25%, в Англия – 22%. Според едно проучване от Швеция честотата на НФТ сред 1000 трансплантирани е 1%, а сред трансплантираните деца тя е на второ място по честота след синдрома на Alport. Честотата на заболяването се изчислява на 9/8,3 милиона живородени индивиди в САЩ и 1/50 000 раждания – в Канада.

Болестта засяга еднакво често и двата пола.

Класификация

Правени са многобройни опити за класификация. Като критерии са използвани възрастта на паци-

ентите към началото на клиничната демонстрация или генетичната принадлежност.

Според времето на изява на хроничната бъбречна недостатъчност, НФТ се разделя на: *инфантилна* – уремия се развива перинатално и до 3-годишна възраст; *ювенилна* – пациентите достигат терминална хронична бъбречна недостатъчност средно на около 13-годишна възраст и по правило преди навършване на 20 години; *адолесцентна* – хронична бъбречна недостатъчност се развива на възраст средно 19-20 години (в интервала 16-25 години).

Патологоанатомия

Макроскопски, бъбреците са с непроменени или с леко намалени размери и с дребнозърнеста повърхност. Кората е изтънена и фиброзира. На срез се визуализират многобройни малки кисти, локализиращи предимно в медулата и към кортико-медуларната граница, с размери 1-15 mm. Повечето кисти произхождат от събирателните каналчета. Кистите се развиват относително късно в хода на заболяването.

Водещи при светлинномикроскопското изследване са тежките тубулни промени. Част от тубулите са атрофични, базалната им мембрана е силно задебелена, други са дилатирани и с хипертрофичен изглед, а трети – колабирани. Тубулният епител може да е разделен, като вътрешни гладки слоеве граничат с външни нагънати. Промените в базалната мембрана на тубулите силно варират между различни полета на микроскопския преларат, което е *hallmark* за това заболяване, а освен това са по-интензивни, отколкото при която и да е друга тубулоинтерстициална нефропатия. По-често са налице задебеляване и ламиниране на мембраната, но едновременно с това се намират и участъци на изтъняване. Задебеляване и дивертикули се наблюдават по-често в дисталните тубули и бримката на Henle. Налице е средностепенна фиброза, обичайно без възпалителна клетъчна инфилтрация. Епителът е с полипоидна хиперплазия и заедно с перитубулната интерстициална склероза, участва във формирането на бъбречните кисти. При напреднали увреждания епителът е дедиференциран. Дисталните и събирателните каналчета са по-тежко засегнати от патологичния процес. В началните стадии отклоненията са фокални, а в напредналите е налице картината на тежък дифузен склерозиращ тубулоинтерстициален нефрит. Някои автори намират много тежка мононуклеарна интерстициална инфилтрация.

Имунофлуоресцентното изследване дава негативни резултати. Наскоро с помощта на имунопероксидазна техника е установена абнормна експресия на α -5-интегрин-фибронектиновия рецептор в тубулната базална мембрана, във връзка с което възниква хипотезата, че тубулните клетки експресират компенсаторно α -5-интегрин-фибронектина поради дефектна функция на α -6-интегриновата молекула. Това води до увреждания на тубулната базална мембрана, типични за НФТ.

Генетика

В началото на 90-те години на миналия век започват шателни генетични изследвания на засегнатите от заболяването пациенти и техните семейства. Така се установява, че НФТ (за която се знае още от втората половина на миналия век, че се унаследява по аутозомно-рецесивен начин) е генетично-хетерогенно заболяване, при което водещите морфологични промени в бъбреците се кодират от различни гени, разположени в различни хромозоми.

Тип 1 – ювенилна НФТ

Първи С. Antigniac et al., през 1993 г., идентифицират генния locus на първия тип НФТ (NPH1) в късото рамо на втората хромозома – 2q12-q13. Няколко години по-късно – в 1998 г. Fr. Hildebrandt изолира и самия ген (NPHP1). Хомозиготна делеция в генния locus е установена при 70% от децата. Този дефект обхваща участък с големина 250 kb и в него се откриват два гена. Единият кодира диференциацията на Т-лимфоцитите и заема малка част от увредения хромозомен участък. Другият е отговорен за производството на протеин с 677 аминокиселини, наречен *nephrocystin*. Той представлява блокиращ протеин, участващ в регулацията на междуклетъчните взаимодействия и на клетъчния поларитет. Това откритие дава възможност за проучване на функциите на *nephrocystin*'а при тубулните клетъчно-матриксни взаимодействия и на тяхната роля за интерстициалната фиброза и за кистогенезата. Този ген е отговорен за около 85% от случаите на НФТ.

Тип 2 – инфантилна НФТ

Патологичният ген (NPHP2) е разположен в късото рамо на деветата хромозома – 9q22-q31. Промените обхващат участък с големина 12,9 cM, разположен между маркерите D9S280 и GGAT3G09. Този ген кодира продукцията на нискомолекулен протеин, наречен *inversin*. Направените проучвания върху структурата и функциите на този белтък и сравняването им с тези на протеините *nephrocystin* и *betatubulin* показват връзка между тях и развитието на бъбречни кисти у някои животни.

Тип 3 – адолесцентна НФТ

Патологичният ген (NPHP3) е локализиран в третата хромозома (3q21-q22) при изследвания в голяма венецуелска фамилия през 2000 г. Генният locus на адолесцентната НФТ е разположен в генетичен интервал с големина 2,4 cM, между маркерите D3S1292 и D3S1238, и съдържа ген, кодиращ рецепторна тирозинкиназа, свързваща молекула с богати на левцин фрагменти в екстрацелуларното пространство. Тези елементи са високоспецифични и участват в клетъчната адхезия. Подобна функция притежава и характерният за НФТ тип 1 *nephrocystin*. Генният продукт също е изолиран и съответно се нарича *nephrocystin3*. Той е протеин с 1 330 аминокиселини и вероятно взаимодейства с *nephrocystin1*.

Невъзможността да се установи принадлежност към нито един от познатите три генетични вариан-

та на НФТ в четири от общо осем фамилии, изследвани от H. Omran et al., сочи, че вероятно най-малко още един ген детерминира развитието на болестта, а така се затвърждава генетичната хетерогенност на НФТ.

Последващи изследвания в германска фамилия с наличие на кръвнородствени връзки позволяват да се установи, че генът за синдрома на Senior-Loken е в близост до локуса на NPHP3. Разположението на локуса на гена за синдрома на Senior-Loken до NPHP3 създава възможност двете заболявания да възникват в резултат на мутации на един и същ плейотропен ген или на други два „добавни“ гена. Наскоро беше установен още един генетичен маркер, кодиращ промени в организма както при ювенилната НФТ, но разположен в дългото рамо на първата хромозома – 1p36. Това е нов локус на гена за синдрома на Senior-Loken. Някои автори дори отделят пациентите, положителни за този генетичен маркер, в отделна група – НФТ тип 4, при която патологичният ген кодира протеина nephrocystin4.

Клинична картина

Първите симптоми са полиурия и полидипсия още в детска възраст, поради намалена способност да се концентрира урината. Често се съчетават с enuresis posturna. При раждането и в първите месеци или години ръстът е нормален. Другите клинични симптоми се появяват, когато концентрационната способност се редуцира отчетливо. развитието на хипостенурия обичайно е свързано със забавяне на растежа. Важен симптом е прогресиращата хронична бъбречна недостатъчност, която е постоянна, невъзвратима и често незабележима до напредналите стадии, когато тя става причина за диагностициране на основното заболяване. Уринният анализ показва незначителни отклонения или липса на такива. Протеинурия няма или е нискостепенна, като понякога е резултат на вторичната гломерулна склероза. Хематурия и артериална хипертония не се установяват. При част от пациентите се наблюдава анемия, която е тежкостепенна и се дължи на нарушена рецепторна регулация на еритропоетиновия синтез. Ниски серумни нива на еритропоетина се установяват и преди настъпването на хронична бъбречна недостатъчност. Метаболитната ацидоза може да бъде водещият симптом, но обичайно се развива, когато гломерулната филтрация спадне под 40 ml/min. Екскесивна натриева загуба се установява при много пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, но не е ясно в каква степен е наличие при нормална бъбречна функция. Драматична хипонатриемична дехидратация се развива при неадекватно ограничаване на солевия внос или при гастроинтестинални заболявания. Именно натриевата загуба е вероятната причина за липса на хипертония. Няма данни за проксимална тубулна дисфункция – липсват глюкозурия, аминокацидурия и хипофосфатемия.

Пациентите с НФТ достигат до терминална хронична бъбречна недостатъчност на средна възраст 13 години и по правило преди 25-годишна възраст. Според R. Waldherr et al. периодът от първите симптоми до терминалната уремия е от 1 до 10 години. Съпоставянето на генетичните и клиничните данни дава възможност да се заключи, че при инфантилната НФТ се стига до

хронична бъбречна недостатъчност в първите 3 години от живота, при ювенилната – на средно 13-годишна възраст, и при адолесцентната – на около 19-годишна възраст.

В клиничната картина на заболяването се описват множество *съчетани аномалии* на други органи и системи. Те се комбинират само с НФТ и никога с МКБ. Най-често се засягат очите. Най-честата аномалия, при 10-15% от децата, е синдромът на Senior-Loken (НФТ с пигментен ретинит и дегенерация на ретината). Според някои автори синдромът представлява комбинация от НФТ и конгениталната амавроза на Leber. Очните лезии са вариабилни. Амаврозата на Leber включва клинично и генетично хетерогенно увреждане на ретината с тежка загуба на зрението (по правило още при раждането), нистагъм, лош папилен рефлекс при нормална ретина или различни степени на пигментен ретинит. Терминът „тапеторетинална дегенерация“ покрива група от вродени увреждания на хориоидеята и ретината, имащи различна тежест и произход. При тежките форми се стига до слепота в ранна детска възраст, а при по-леките – до разностепенно влошаване на зрението и променлива прогресия във времето. Генът, обуславящ развитието на синдрома на Senior-Loken, е локализиран в 3q21-q22 и съдържа целия „критичен“ регион на NPHP3. Независимо от това, невинаги НФТ тип 3 се съчетава с очни аномалии.

В някои случаи се установява пигментна ретинопатия, комбинирана с офталмоплегия, церебеларна атаксия, глухота и невродегенерация, които водят до диагнозата митохондриална цитопатия. Други очни увреждания са колобома, катаракта, амблиопия, нистагъм.

През 1969 г. M. Joubert et al. описват пет деца с автозомно-рецесивно заболяване, характеризиращо се с пристъпен нистагъм, епизодична тахипнея или апнея, тежкостепенно забавено развитие и церебеларна хипоплазия. Състоянието е определено като синдром на Joubert. Понастоящем е известно, че синдромът се комбинира с НФТ, макар че генетичният анализ не открива хомозиготните отклонения, характерни за NPHP1.

Комбинацията от очна моторна апраксия и НФТ се определя като синдром на Coogan. Чернодробното увреждане съчетава хепатоспленомегалия и чернодробна фиброза. Ако чернодробната фиброза се комбинира с костна дисплазия, се касае за синдром на Mainzer.

Според някои автори съчетани аномалии се проявяват клинично само при ювенилната НФТ, според повечето обаче те могат да се наблюдават и при трите типа на болестта, като наличието им няма диференциално диагностично значение.

Обобщени литературни данни дават основание да се приеме, че в около 80% от фамилиите с НФТ няма екстрауренални аномалии.

Диагноза

Диагнозата на НФТ се базира на клинични, патоморфологични и генетични данни, но при малко пациенти се позитивират критерии от трите групи.

Възможностите на изобразяващите диагностични методи не са големи. Ултразвуковото изследване

показва нормални или леко намалени по размери бъбреци с повишена ехогенност на паренхима и нарушено кортико-медуларно свързване. В ранните стадии на болестта кистите често се пропускат или се подценяват. Според някои автори сонографията предлага добри възможности за диагностицирането на НФТ, макар че опитът в това отношение е доста ограничен. Чрез венозната урография обичайно не се откриват отклонения. Бъбречната биопсия, дори ако е открита, не дава сигурни резултати. При оценката на наличието на кисти трябва да се има предвид, че те са честа находка при голяма част от пациентите с хронична бъбречна недостатъчност. Изобщо са налице хроничен склерозиращ тубулоинтерстициален нефрит и мултипли кисти в кортикомедуларната зона. Мненията по отношение на КТ са противоположни. Според някои автори тя е информативен метод за диагностициране на ранните случаи, но според други – не показва характерни отклонения и не е средство на избор за поставяне на диагнозата. Реновазографията може да подпомогне поставянето на правилна диагноза според някои автори и то ако се позитивират следните доста неспецифични отклонения: намалени бъбречни размери, редуциран кортекс, липса на кортикални кисти, стеснение и изтъняване на интерлобарните артерии. Повечето автори обаче изобщо не я споменават в дискусиата относно диагностицирането на болестта.

Диференциална диагноза

Включва други кистозни болести и редки синдроми: автозомна доминантна бъбречна поликистозна болест; автозомна рецесивна бъбречна поликистозна болест; медуларен гъбест бъбрек; синдром на Laurence-Moon (ментална ретардация, затлъстяване, хипогонадизъм, ретинална дистрофия, неврологични отклонения без полидактилия); синдром на Bardet-Biedl (ментална ретардация, затлъстяване, хипогонадизъм, ретинална дистрофия, полидактилия, хроничен интерстициален нефрит).

Лечение

Няма специфична терапия. Лечебните мероприятия са насочени към корекция на водните и на електролитните нарушения. При развитие на терминална хронична бъбречна недостатъчност се обсъждат диализно лечение или бъбречна трансплантация. Бъбречната трансплантация е средство на избор за лечение на хронична бъбречна недостатъчност при пациентите с НФТ. Смята се, че промените в тубулната базална мембрана, кистообразуването и интерстициалната фиброза не рецидивират в трансплантата.

Книгопис

1. Aguilera A., M. Rivera, N. Gallego, J. Nogueira, J. Ortuno. Sonographic appearance of the juvenile nephronophthisis-cystic renal medulla complex. *Nephrol. Dial. Transplant.* 12, 1997, 3, 625-626.
2. Antignac C., C. H. Arduy, J. S. Beckmann, F. Benessy, F. Gros, M. Medhioub, F. Hildebrandt, J.-L. Dufier, C. Kleinknecht, M. Broyer, J. Weissenbach, R. Habib, D. Cohen. A gene for familial juvenile nephronophthisis (recessive medullary cystic kidney disease) maps to chromosome 2p. *Nat. Genet.* 3, 1993, 4, 342-345.
3. Donaldson J. et al. Nephrocystin-conserved domains involved in targeting to epithelial cell-cell junction, interaction with filamins, and establishing cell polarity. *J. Biol. Chem.* 277, 2002, 32, 29028-29035.
4. Fanconi G. et al. Die Familiare Juvenile Nephronophthise. *Helvetica Paed. Acta* 6, 1951, 1-49.
5. Fernandes de Monter C. J., B. Fargier, A. Villaquiran. Nefronoptosis juvenil familiar (comunicacion de 16 familias con un arbol genealogico comun). *Nephrologia XX*, 2000, 2, 151-157.
6. Gardner K. D. Jr. Juvenile nephronophthisis and renal medullary cystic disease. In: *Cystic diseases of the kidneys*. K. D. Gardner Jr. (Ed.). New York, Wiley, 1976.
7. Habib R. et al. L'ectasie tubulaire precalcicelle chez l'enfant. *Annales de Pediatrie* 41, 1965, 980-990.
8. Hildebrandt F. Identification of a gene for nephronophthisis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 13, 1998, 6, 1334-1336.
9. Izzedine H., B. Bodaghi, V. Launay-Vacher, G. Deray. Eye and kidney: From clinical findings to genetic explanations. *J. Am. Soc. Nephrol.* 14, 2003, 2, 516-529.
10. Kleinknecht C., R. Habib. Nephronophthisis. In: *Oxford textbook of clinical nephrology*. S. Cameron, A. M. Davison, J. -P. Grünfeld, D. Kerr, E. Ritz (Eds.). Oxford university press, 1992, 2188-2197.
11. Konrad M., S. Saunier, L. Heidet, F. Silbermann, F. Benessy, J. Calado, D. Le Paslier, M. Broyer, M. C. Gubler, C. Antignac. Large homozygous deletion of the 2q13 region are a major of juvenile nephronophthisis. *Hum. Mol. Genet.* 5, 1996, 3, 367-371.
12. Niaudet P. Nephronophthisis. *Orphanet encyclopedia*. 2004 (www.orpha.net).
13. Nyberg G., S. Friman, C. Svalander, and G. Nordén. Spectrum of hereditary renal disease in a kidney transplant population. *Nephrol. Dial. Transplant.* 10, 1995, 6, 859-865.
14. Olbrich H., H. Omran, F. Hildebrandt. Mutation in a novel gene, NPHP3, cause adolescent nephronophthisis, tapeto-retinal degeneration and hepatic fibrosis. *Nat. Genet.* 34, 2003, 4, 455-459.
15. Omran H., C. Fernandez, M. Jung, K. Häffner, B. Fargier, A. Villaquiran, R. Waldherr, N. Gretz, M. Brandis, F. Rüschemdorf, A. Reis, F. Hildebrandt. Identification of a new gene locus for adolescent nephronophthisis, on chromosome 3q22 in a large Venezuelan pedigree. *Am. J. Hum. Genet.* 66, 2000, 1, 118-127.
16. Omran H., G. Sasmaz, K. Häffner, A. Volz, H. Olbrich, R. Melkaoui, E. Otto, T. F. Wienker, R. Korinthenberg, M. Brandis, C. Antignac, F. Hildebrandt. Identification of a gene locus for Senior-Loken syndrome in the region of the nephronophthisis type 3 gene. *J. Am. Soc. Nephrol.* 13, 2002, 1, 75-79.
17. Omran H., K. Häffner, S. Burth, S. Ala-Mello, C. Antignac, F. Hildebrandt. Evidence for further genetic heterogeneity in nephronophthisis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 16, 2001, 4, 755-758.
18. Waldherr R., T. Lennert, H. Weber, H. Födisch, K. Schärer. The nephronophthisis complex. A clinicopathologic study

in children. *Virchows Arch. (Pathol. Anat.)* 394, 1982, 235-254.

19. Welling L. W., J. J. Grantham. *Cystic and developmental diseases of the kidney. In. The Kidney. B. M. Benner, F. C. Rector (Eds.), Saunders, Philadelphia, 1991, 1657-1694.*

МЕДУЛАРНА КИСТОЗНА БОЛЕСТ

В. Тодоров

Характеристика

Медуларната кистозна болест (МКБ) е общо име на група генетични болести с автозомно доминантно унаследяване и сходни клинични белези. Класификации и клинични характеристики от близкото минало (най-често „нефронофтиза-медуларна кистозна болест“) водят до объркване на практикуващи нефролог. Употребата на различни имена и противоречива терминология имат петдесетгодишна история. За съжаление релативно рядкото срещане на МКБ, заедно с обърканата номенклатура водят до лошо познаване на болестта и до грешна диагноза. Прецизната характеристика на кардиналните клинични прояви и идентификацията на генетичната етиология водят до отчетливо контрастирана нозологична позиция на МКБ. Сега нефронофтизата и МКБ се разграничават като отделни нозологични единици.

История

През 1944 г. G. Thorn, G. Koepf и M. Clinton описват млад мъж, при който е налице солева загуба, хипотензия и терминална бъбречна недостатъчност. На аутопсията се откриват множество малки кисти в зоната на кортико-медуларното свързване. През 1962 г. M. Straus публикува серия от 18 случая с кистозна болест на бъбречната медула. Само в два от тях има фамиленост. При всички е налице солева загуба, анемия и бъбречна недостатъчност при липса на протеинурия. При аутопсия на починали от тази група са намерени малки медуларни кисти. През 1966 г. S. Goldman и K. Gardner описват пет поколения в една фамилия с общо 60 члена, които страдат от бъбречна недостатъчност. Смъртта при шест от тях настъпва на възраст между 19 и 33 години, а аутопсионната находка е еднаква – малки кисти в бъбречната медула. Смята се, че това е първото сигурно описание на фамилен болест, определена като МКБ.

Към 1990 г. МКБ е ясно клинично и морфологично отграничена от нефронофтизата, което се затвърждава категорично след генетичното картиране на двете болести.

Разпространение

МКБ е рядка, а оттук съответно е рядка причина за развитие на хронична бъбречна недостатъчност. По данни на US Renal Data System на нея се дължат по-малко от 1% от бъбречно болните. През 1999 г. в САЩ има регистрирани всичко 256 случая, определя-

щи годишна честота от 34 до 56 нови болни за предходните пет години. Освен това по данни за 2003 г. около 70 души започват диализно лечение с диагноза МКБ или с подагрозна нефропатия. Към 2004 г. МКБ е била идентифицирана в 35 фамилии с 33 различни мутации в САЩ, Япония и страни от Европа. Досега не са описани фамилии от черната раса. Болестта засяга еднакво често двата пола.

Генетика

Автозомната доминантна медуларна кистозна болест (АДМКБ) е генетично-хетерогенно заболяване с детерминиране засега на две форми:

АДМКБ1 – патологичният ген е локализиран от K. Christodoulou et al. през 1998 г. в късото рамо на първата хромозома – 1q21, при изследвания на две големи кипърски фамилии, страдащи от хиперурикемия и подагра.

АДМКБ2 – при нея генът е локализиран в 16p12. Установява се още, че този локус е в непосредствена близост с локуса на гена за друга наследствена болест – фамилената ювенилна хиперурикемична нефропатия. За разлика от АДМКБ1, при АДМКБ2 се описват по-тежък фенотип относно хиперурикемията и подаграта и по-ранно начало на клиничните прояви.

Наличието на фамилии, при които известните локуси се изключват, а също по-нови linkage-анализи показват недвусмислено, че съществува най-малко още един ген, който е извън известните локуси на гените в първата и шестнадесетата хромозома.

През 2002 г. T. C. Hart et al. съобщават, че във фамилии с АДМКБ2, също във фамилии с фамилената ювенилна хиперурикемична нефропатия, е установена мутация на уромодулиновия ген, кодиращ синтеза на протеина на Tamm-Horsfall. Генът на АДМКБ1 все още не е изолиран.

Според някои автори всъщност АДМКБ2 е асоциирана с т. нар. фамилената ювенилна хиперурикемична нефропатия. Генът, обуславящ развитието ѝ, е локализиран от K. Dahan et al. през 2001 г. в 16-ата хромозома (16p11,2), в непосредствена близост с генния локус на АДМКБ2, което прави болестите потенциално алелни. Фамилената ювенилна хиперурикемична нефропатия е описана от H. Duncan и S. Dixon още през 1960 г.

Пенетрантността на гена на МКБ е пълна при болни, навършили 50 години. Може да се обобщи, че рискът от развитие на същото заболяване сред родствениците е 50% във фамилия с МКБ и под 1% във фамилия с нефронофтиза.

Патологоанатомия

Аутопсионните изследвания са предприемани обичайно при пациенти с напреднало заболяване. Бъбреците са с намалени размери, което съответства на стадия на бъбречната недостатъчност. Ширината на кортекса също намалява с прогресията на болестта. Характерна находка са тубулните кисти, които се развиват късно, в хода на тази нефропатия. Те произхождат от дисталните и събирателните каналчета. Кистите са покрити с еднослоен кубичен или цилиндричен

**ЛЕЧЕНИЕ НА ОСТРАТА БЪБРЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ
И ЕКЗОГЕННИТЕ ИНТОКСИКАЦИИ С ИЗВЪНБЪБРЕЧНИ МЕТОДИ
НА ОЧИСТВАНЕ НА КРЪВТА – РЕЗУЛТАТИ ОТ ЕДНА УНИВЕРСИТЕТСКА КЛИНИКА**

В. Тодоров, Б. Борисов, М. Янкова, Б. Димитрова, Д. Досев и Р. Бонева
Клиника по нефрология и диализа, УМБАЛ – Плевен

**TREATMENT OF ACUTE RENAL FAILURE AND EXOGENOUS INTOXICATIONS
WITH RENAL REPLACEMENT METHODS – DATA OF A UNIVERSITY CLINIC**

V. Todorov, B. Borisov, M. Yankova, B. Dimitrova, D. Dosev and R. Boneva
Clinic of Nephrology and Dialysis, University Hospital – Pleven

<p>Резюме:</p>	<p>Обект на проучването са 462 болни – 270 мъже (58,4%) и 192 жени (41,6%). Средната им възраст е $44,2 \pm 19,0$ год. Най-честите причини за спешно лечение с метод за екстракорпорална депурация са били: тежки екзогенни интоксикации – 191 болни (41,3%); остра бъбречна недостатъчност (ОБН) – 174 болни (37,7%); обструктивна уропатия с анурия и азотемия – 65 болни (14%); обострена хронична бъбречна недостатъчност – 32 болни (7%). Проведени са общо 1462 бъбречнозаместващи процедури: хемодиализи – 1206 (82,5%); хемодиAPERфузии – 249 (17%); хемофилтрации – 7 (0,5%). Използван е само временен съдов достъп с катетър във: v. femoralis – 401 болни (86,8%); v. subclavia – 47 болни (10,2%); v. jugularis – 14 болни (3%). Общата смъртност е 27%, а етиологичното разпределение на леталния изход е: в групата с ОБН – 44%, в групата с интоксикации – 17%. В групата с ОБН мъжете са много повече – 128 (74%), докато в групата с интоксикации превалят лицата от женски пол – 115 (60%) ($p < 0,05$). Пациентите с ОБН (средна възраст $48,4 \pm 16,4$ год.) са по-възрастни от пациентите с отравяния (средна възраст $34,0 \pm 18,5$ год.) ($p < 0,05$). Най-честите причини за развитие на ОБН са хирургични интервенции, лептоспироза, сепсис. Най-често отравянията са предизвиквани от медикаменти, фосфорорганични съединения, гъби. Средният срок на диализно лечение на пациентите с ОБН е $8,5 \pm 11,9$ дни, а на пациентите с интоксикации – $1,2 \pm 0,5$ дни ($p < 0,001$).</p>
<p>Ключови думи:</p>	<p>хемодиализа, остра бъбречна недостатъчност, екзогенна интоксикация, обструктивна уропатия</p>
<p>Адрес за кореспонденция:</p>	<p><i>Доц. д-р Васил Тодоров, Клиника по нефрология и диализа, Университетска болница, Медицински университет, бул. "Г. Кочев" 8а, 5800 Плевен, ☎ 0887 421 968, e-mail: vastod@abv.bg</i></p>
<p>Summary:</p>	<p>Subject of this retrospective study were 462 patients – 270 males (58,4%) and 192 females (41,6%). The average age of the patients was $44,2 \pm 19,0$ years. The most common causes, requiring emergency treatment by extracorporeal blood depuration method, were: severe exogenous intoxication – 191 patients (41,3%); acute renal failure (ARF) – 174 patients (37,7%); obstructive uropathy – 65 patients (14%); exacerbated chronic renal failure – 32 patients (7%). 1462 renal replacement therapeutical procedures were done: hemodialysis – 1206 (82,5%); hemodiaperfusion – 249 (17%); hemofiltration – 7 (0,5%). Temporary vascular access was used only via catheter to: v. femoralis – 401 patients (86,8%); v. subclavia – 47 patients (10,2%); v. jugularis – 14 patients (3%). The overall mortality was 27%, and the etiologic distribution was: 44% – in the ARF group, 17% – in the group with intoxications. Males were distinctly more in the ARF group – 128 (74%), while females predominated in the exogenous intoxication group – 115 (60%) ($p < 0,05$). The patients suffering from ARF (average age $48,4 \pm 16,4$ years) were older than the patients with intoxications (average age $34,0 \pm 18,5$ years)</p>

($p < 0,05$). The most frequent causes for development of ARF were surgery treatment, leptospirosis, and sepsis. The causes of intoxications were mainly drugs, phosphororganic chemicals, and mushrooms. The average period of dialysis treatment of patients with ARF was $8,5 \pm 11,9$ days, whereas this period in patients with severe intoxications was $1,2 \pm 0,5$ days ($p < 0,001$).

Key words:

hemodialysis, acute renal failure, exogenous intoxication, obstructive uropathy

Address for correspondence:

*Assoc. Prof. Vasil Todorov, M. D., Clinic of Nephrology and Dialysis, University Hospital, Medical University, 8A "G. Kochev" Str., Bg – 5800 Pleven,
☎ +359 887 421 968, e-mail: vastod@abv.bg*

КАЗУИСТИКА

ФАМИЛНА ЮВЕНИЛНА НЕФРОНОФТИЗА – ТРУДНО ЛИ СЕ ДИАГНОСТИЦИРАТ РЕДКИТЕ НЕФРОПАТИИ?

В. Тодоров, Б. Борисов и М. Янкова

Клиника по нефрология и диализа, УМБАЛ – Плевен

FAMILIAL JUVENILE NEPHRONOPHTHISIS – IS IT DIFFICULT TO DIAGNOSE THE RARE NEPHROPATHIES?

V. Todorov, B. Borisov and M. Yankova

Clinic of Nephrology and Dialysis, University Hospital – Pleven

Резюме:

Дефинирането и познанията за нефронофтизата се развиват бавно. Докато в миналото в Европа са обръщали внимание на тубулните промени и са negliжирали кистите, в САЩ – обратно – ударението е поставяно на кистозните отклонения в медулата. Клиничната хетерогенност на състоянието е била дълго време обект на дебати. Макар че клиничната и генетичната хетерогенност не определят непременно развитие на различни заболявания, много автори предпочитат термина "нефронофтиза-медуларна кистозна болест (НФТ-МКБ) комплекс". Докато няма реални данни за истинската честота на НФТ-МКБ, не трябва да се дискутира нейната рядкост само на базата на описаните случаи. С нарастването на данните за фамилност на болестта става ясно, че случаите с типични бъбречни отклонения са били надценявани или недиагностицирани. Описаните от нас случаи отговарят на класическото протичане на ювенилната НФТ с дискретни до напълно липсващи начални симптоми, "бедна" уринна находка, липса на хипертензивен синдром, развитие на хронична бъбречна недостатъчност преди 20-годишна възраст. Ехографски е доказано и в двата случая наличие на неуголемени бъбреци с множество кисти и свободен паренхим между тях. Бъбречната биопсия верифицира морфологично хроничен интерстициален нефрит при единия пациент.

Ключови думи:

ювенилна нефронофтиза, медуларна кистозна болест, синдром на Фанкони, хронична бъбречна недостатъчност

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Васил Тодоров, Клиника по нефрология и диализа, Университетска болница, бул. "Г. Кочев" 8а, 5800 Плевен, GSM 0887 421 968, e-mail: vastod@abv.bg

Summary:

The definition and knowledge about nephronophthisis develop slowly. In Europe in the past the attention has been focused on tubular changes as opposed to USA, where cysts in medulla have been pointed as leading disturbance. Clinical heterogeneity of the disease was theme of debate for a long period of time. Despite clinical and genetic heterogeneity do not determine obligatory development of different diseases, many scientists prefer the name "nephronophthisis-medullary cystic disease (NPH-MCD) complex". Until sure data regarding the incidence of NPH-MCD do not exist, it is not appropriate to discuss its rarity on the basis of described cases. The increase of data pointing familial character of the disease clarifies that many cases with typical renal symptoms were overestimated or misdiagnosed. The cases described by us correspond with classical picture of juvenile nephronophthisis – "pure" urine finding, absence of arterial hypertension,

Key words:	development of chronic renal failure before 20 years of age. Sonographically, it was established normal size of kidneys, many cysts and large areas of "normal" parenchyma. Renal biopsy confirmed chronic interstitial nephritis in the first patient.
Address for correspondence:	juvenile nephronophthisis, medullary cystic disease, syndrome of Fanconi, chronic renal failure Assoc. prof. Vasil Todorov, M. D., Clinic of Nephrology and Dialysis, University Hospital, 8A "G. Kochev" Str., Bg – 5800 Pleven, GSM 359 887 421 968, e-mail: vastod@abv.bg

ДИАЛИЗНО-АСОЦИИРАНИ ПЕРИТОНИТИ – ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Б. Борисов¹, В. Тодоров¹, С. Илиев², В. Едрева-Бешева³

¹Клиника по нефрология и диализа, ²Отделение по гнойно-септична хирургия и коло-проктология, ³Лаборатория по микробиология, УМБАЛ „Д-р Г. Странски“, Медицински университет – Плевен

За кореспонденция: Бисер Борисов, ¹Клиника по нефрология и диализа, УМБАЛ „Д-р Г. Странски“, ул. „Г Кочев“ 8А, Плевен 5800, e-mail: biserugo@abv.bg

Резюме

Цел. Да се оценят честотата, етиологията и резултатите от лечението на перитонитите при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН), лекувани с перитонеална диализа (ПД).

Материал и методи. Проучването включва 62 пациенти, лекувани с ПД. Средната им възраст е $55,1 \pm 16,2$ години, средната продължителност на лечението с ПД е $16,9 \pm 14,1$ месеца.

Резултати. Най-честите причини за ХБН в изследваната група са диабетна нефропатия (21 лица, 34%), хроничен гломерулонефрит (15 лица, 24%), хроничен интерстициален нефрит (7 лица, 11%). Регистрирани са общо 40 случая на диализно-асоцииран перитонит, които са се развили при 19 (30,6%) пациенти. Честотата е 1 случай на перитонит на 23 пациентомесеца. 60% от перитонитите са с грам-положителен причинител. Най-често лечението е започвано с cephazolin и gentamycin. Използвани са и други антибиотици. Перитонитът е бил причина за прекратяване на лечението с ПД при 7 пациенти.

Изводи. Перитонитите са най-важната причина за компрометиране на лечението с перитонеална диализа. Причинителите на перитонитите са най-често грам-положителни. Лечението с cephazolin и gentamycin се прилага най-често и дава добри резултати.

Ключови думи: хронична бъбречна недостатъчност, перитонеална диализа, диализно-асоцииран перитонит

DIALYSIS RELATED PERITONITIS – DIAGNOSIS AND TREATMENT

B. Borisov¹, V. Todorov¹, S. Iliev², V. Edreva-Besheva³

¹Clinic of Nephrology and Dialysis, ²Ward of Surgery, ³Laboratory of Microbiology, UMHAT "Dr. G. Stranski"

Correspondence: Biser Borisov, Clinic of Nephrology and Dialysis, UMHAT "Dr. G. Stranski", 8A "Georgi Kochev" Str., Pleven 5800, Bulgaria, e-mail: biserugo@abv.bg

Summary

Aim. Evaluation of the incidence, etiology and treatment results of peritonitis associated with peritoneal dialysis (PD).

Material and methods. The study includes 62 chronic renal failure (CRF) patients, treated by PD. Their average age is $55,1 \pm 16,2$ years, the average duration of PD treatment is $16,9 \pm 14,1$ months.

Results. The most common basic renal diseases are diabetic nephropathy (21 pts, 34%), chronic glomerulonephritis (15 pts, 24%) and chronic interstitial nephritis (7 pts, 11%). Forty episodes of peritonitis have been developed in 19 patients (30,6% of all pts). The incidence of peritonitis is 1 case on 23 patientmonths. Gram-positive are bacteria in 60% of all cases. The combination of cephazolin and gentamycin is most often used for the treatment of peritonitis. Other antibiotics have been used too. Peritonitis was the cause for discontinuation of PD treatment of 7 patients,

Conclusions. Peritonitis is the most important cause for failure of peritoneal dialysis treatment. The etiology agents, causing peritonitis, are predominantly gram-positive. Cephazolin and gentamycin are the most used antibiotics, giving good results.

Key words: chronic renal failure, peritoneal dialysis, dialysis-related peritonitis.

СТЕНОЗА НА АРТЕРИО-ВЕНОЗНАТА АНАСТОМОЗА

Б. Борисов¹, Ст. Линкова¹ и К. Недялков²¹Клиника по нефрология и диализа, Медицински университет – Плевен²Клиника по хирургия, Медицински университет – Плевен

STENOSIS OF THE ARTERIO-VEIN ANASTOMOSIS

B. Borisov¹, St. Linkova¹ and K. Nedyalkov²¹Clinic of Nephrology and Dialysis, Medical University – Pleven²Department of Surgery, Medical University – Pleven

<p>Резюме:</p> <p>Ключови думи:</p> <p>Адрес за кореспонденция:</p>	<p>Артерио-венозната анастомоза (АВА) е основният постоянен съдов достъп, използван за лечението с хемодиализа на болните с терминална бъбречна недостатъчност. Цел на настоящия обзор е да обобщи становищата на различни автори, свързани с промените в съдовата хемодинамика след конструирането на анастомозата, патогенезата на съдовата стеноза и тромбоза в тази зона. Разгледани са съвременните методи за лечението на фистулната стеноза и са споделени нашите становища, свързани с някои аспекти на този сериозен проблем.</p> <p>артерио-венозна анастомоза, стеноза, тромбоза, лечение</p> <p><i>Д-р Бисер Борисов, д.м., Клиника по нефрология и диализа, УМБАЛ "Д-р Георги Странски", ул. "Георги Кочев" № 8А, 5800 Плевен, e-mail: Biserugo@abv.bg</i></p>
<p>Abstract:</p> <p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p>	<p>The arterio-venous anastomosis (AVA) is the main permanent vascular access used for hemodialysis treatment in patients with terminal renal failure. The aim of this review is to summarize the views of various authors related to changes in vascular hemodynamics following the construction of anastomosis, pathogenesis of vascular stenosis and thrombosis in this area. We reviewed the modern methods for the treatment of fistulous stenosis and shared our views on some aspects of this serious problem.</p> <p>arterio-venous anastomosis, stenosis, thrombosis, treatment</p> <p><i>Biser Borisov, MD, Clinic of Nephrology and Dialysis, UMBAL "Dr Georgi Stranski", 8A, "Georgi Kochev" St., Bg – 5800 Pleven, e-mail: Biserugo@abv.bg</i></p>

В ПОМОЩ НА ПРАКТИКАТА HELPING PRACTICE

СЪДОВ ДОСТЪП ЗА ХЕМОДИАЛИЗА ПРИ ВЪЗРАСТНИ

Б. Борисов, Ст. Линкова и Г. Тодорова

Клиника по нефрология и диализа, УМБАЛ "Д-р Георги Странски", Медицински университет – Плевен

HEMODIALYSIS VASULAR ACCESS IN ELDERLY

B. Borisov, St. Linkova and G. Todorova

Clinic of Nephrology and Dialysis, UMHAT "Dr. Georgi Stranski", Medical University – Pleven

Резюме:	През последните две-три декади се отчита нарастване на относителния дял на болните с хронични бъбречни заболявания (ХБЗ) и терминална бъбречна недостатъчност (ТБН) в световен мащаб. От тях възрастните болни (над 65-годишна възраст) представляват най-бързо нарастващата група болни, нуждаещи се от хемодиализно лечение. Цел на представената разработка е да очертае мащабите на проблема със съдовия достъп за хемодиализа при възрастни, съвременните постановки за неговото решаване и нашия опит в това отношение.
Ключови думи:	хемодиализа, съдов достъп, възрастни
Адрес за кореспонденция:	<i>Д-р Бисер Борисов, д. м., Клиника по нефрология и диализа, УМБАЛ "Д-р Георги Странски", ул. "Георги Кочев" № 8А, 5800 Плевен, e-mail: Biserugo@abv.bg</i>
Abstract:	In the past two-three decades, the relative share of patients with Chronic Kidney Disease (CKD) and End Stage Renal Disease (ESRD) is found. Within this group of patients, the elderly patients (> 65 years old) are the fastest growing group of patients who require hemodialysis treatment. The purpose of this review is to outline the magnitude of problem with hemodialysis vascular access in elderly, the modern concepts of its solving and our experience in this regard.
Key words:	hemodialysis, vascular access, elderly
Address for correspondence:	<i>Biser Borisov, MD, Clinic of Nephrology and Dialysis, UMHAT "Dr. Georgi Stranski", Medical University, 8A, Georgi Kotchev St., Bg – 5800 Pleven, e-mail: Biserugo@abv.bg</i>

Увод

Създаването, експлоатацията и поддържането на качествен съдов достъп за хемодиализа (ХД) е голямо предизвикателство при лечението на болните с терминална бъбречна недостатъчност. Използваните в някои държави правила за добра клинична практика препоръчват конструирането на нативна артерио-венозна анастомоза (АВА), като съдов достъп, свързан с по-добра преживяемост и по-редки усложнения от артерио-венозните протези (АВП) или централните венозни катетри (ЦВК). Болните трябва да бъдат насочвани към съответните специалисти за осигуряване на техния

съдов достъп, когато изчисленият им креатининов клирънс е < 15 ml/min при недиабетици и < 25 ml/min при диабетици [1, 2, 10, 12, 17, 20, 22, 32].

Възрастните болни (> 65-годишна възраст) се характеризират с по-бавно намаляване на бъбречната им функция при налично бъбречно заболяване в сравнение с по-младите болни в същия стадий на ХБЗ; те имат по-бавна прогресия на бъбречната недостатъчност и очаквана намалена преживяемост [26].

Броят на възрастните болни, нуждаещи се от бъбречнозаместваща терапия, в световен мащаб нараства най-бързо и относителният им дял се

Original Article

METHODS AND DEVICES FOR ANAL SPHYNCTER TONOMOMETRY: CHALLENGES AND SOLUTIONS

**Sergey D. Iliev,
Pencho T. Tonchev,
Dimitar J. Stoykov,
Slavcho T. Tomov¹,
Biser K. Borisov²,
Dobromir D. Nguen³,
Alexandra I. Vulcheva³**

*Surgical Clinic, University
Hospital - Pleven*

¹*Clinic of Oncogynecology,
University Hospital - Pleven*

²*Clinic of Nephrology and
Haemodialysis, University
Hospital - Pleven*

³*Student, Medical University -
Pleven*

Corresponding Author:

Sergey D. Iliev
Clinic of Surgery
UMHAT "Dr G. Stranski"
5800, Pleven
Bulgaria
e-mail: sergeyiliev@gmail.com

Received: November 20, 2011

Revision received: December 01, 2011

Accepted: December 22, 2011

Summary

Anal tonometry contributes to objective assessment of the functional status of the anal sphincter complex. There are a variety of methods used in measuring the difference in pressures, generated by this complex, as well as various devices. In everyday practice, few health establishments in this country have such devices. We aimed to evaluate the requirements to devices of this kind in view of choosing an appropriate method and a device, so as to invent and put to the test in everyday practice a relevant device. We created a 5-channel anal sphincter tonometer connected to a computer. The software specially developed for the purpose makes it possible to obtain and record real-time results from the tonometry, carried out simultaneously or in sequence at different levels of the anal canal.

Keywords: sphincter tonometry, sphincter pressure gauges, anal sphincter, rectoinhibitory reflex, anal sphincter pressure

Methods in sphincter tonometry: advantages and disadvantages

Anal sphincter tonometry helps to objectively assess the functional status of the anal sphincter complex. In clinical practice, any surgical intervention on the anal canal and the distal part of the colon should be undertaken after a careful preliminary assessment of the sphincter tone. It is important to know what the effect of a surgical operation on anal continence might be. The latter helps to determine the adequacy of any specific method of treatment.

What is measured and why? Parameters that could be measured by anal tonometry

Resting anal pressure

The anal pressure at rest (RAP) is responsible for continence of the anal sphincter complex. If the values of RAP decrease below a specific level, anal incontinence of varying degrees may occur. The internal sphincter is in physiological tonic contraction while the external sphincter is in partial contraction even during sleep [1, 2, 3]. Resting anal pressure is mainly determined by the contractions of the external anal sphincter. The muscle is in continuous tone due to phase variations of slow

Original Article

RESULTS FROM APPLYING ANAL DILATATION IN TREATMENT FOR CHRONIC ANAL FISSURE

Sergey D. Iliev,
Pencho T. Tonchev,
Dimitar J. Stoykov,
Nikolay H. Kolev¹,
Ivajlo M. Presolski,
Polya G. Marinova,
Maya A. Stoyanova²,
Alexandra I. Vulcheva²,
Biser K. Borisov³

*Surgical Clinic, University
Hospital – Pleven*

¹*Clinic of Urology, University
Hospital – Pleven*

²*Student, Medical University –
Pleven*

³*Clinic of Nephrology and
Haemodialysis,
University Hospital – Pleven*

Corresponding Author:

Sergey D. Iliev
Clinic of Surgery
UMHAT “Dr G. Stranski”
5800, Pleven
Bulgaria
e-mail: sergsviliev@gmail.com

Received: October 26, 2012

Revision received: November 17, 2012

Accepted: November 27, 2012

Summary

Controlled anal dilatation is a widespread method in the complex treatment of chronic anal fissure (CAF). The views of different schools are controversial, and so are the published results. Most colorectal surgeons believe that anal dilatation can be effective in the treatment of anal fissure. If this approach is chosen, the risk of anal incontinence should be explained to the patient. The incidence of incontinence varies widely and depends on the degree of dilatation and associated risk factors: age over 60 years, vaginal birth, previous surgery of the perineum and anus, neurological diseases. In our study, involving 155 patients, who underwent controlled anal dilatation, the rate of relapses was 2.5%, and the cases of mild degree permanent anal incontinence accounted for 11.2% of the cases. This allows us to assume that AD is effective in the treatment of CAF, provided strict criteria are applied in patient selection and preoperative evaluation of the functional status of the anal sphincter complex is made.

Keywords: anal dilatation, anal fissure, anal incontinence

Introduction

Anal dilatation (AD) is applied and recommended for treatment of chronic anal fissure (CAF) by Graham and Stewart [1], Watts [2], Lord [3] and Hancock [4]. Forced anal dilation can cause disturbances in anal continence. In controlled anal dilatation, healing of the chronic anal fissure is achieved in 93% of cases, without development of incontinence [5]. Air-balloon dilatation leads to healing in 94%. Relapses after anal dilatation vary between 2% and 16% [2, 6, 7]. Side effects of anal dilation include: bleeding, hematoma, anal discomfort, first and second degree of anal incontinence, urinary retention or incontinence. In case of hemorrhoids, anal dilatation may lead to prolapse of the anus [2].

Transient incontinence after anal dilatation in over 30% of case has been reported by Wats [2]. Permanent incontinence has been found in more than 10% of the patients [8]. The incidence of incontinence varies, depending on the degree of dilatation and associated risk factors: age over 60

AETIOLOGY, CLASSIFICATION AND TREATMENT OUTCOME IN ANAL FISSURES: AN OVERVIEW

**Sergey D. Iliev,
Dimitar J. Stoykov,
Pencho T. Tonchev,
Biser K. Borisov¹,
Nikolay H. Kolev²
Alexandra I. Vulcheva³**

*Surgical Clinic, University
Hospital - Pleven*

*¹Clinic of Nephrology and
Haemodialysis, University
Hospital - Pleven*

*²Clinic of Urology, University
Hospital - Pleven*

*³Student, Medical University -
Pleven*

Corresponding Author:

Sergey D. Iliev
Clinic of Surgery
UMHAT "Dr G.Stranski"
5800, Pleven,
Bulgaria
e-mail: sergeyiliev@gmail.com

Received: March 16, 2012

Revision received: March 19, 2012

Accepted: March 19, 2012

Summary

Acute anal fissure in a high percentage of cases is associated with increased activity of the internal anal sphincter, which is demonstrated with increased pressure in the anal canal at rest and with impaired recto-anal inhibitory reflex. The increased pressure is mainly in the back part of the anal canal, which is proved by vector manometry. The key for treatment of anal fissures is decreasing of abnormal values of anal pressure at rest. Nearly 90% of acute anal fissures heal with conservative treatment. Only 20-30% of chronic fissures can be treated conservatively. The main choice of specific treatment of chronic anal fissures (ChrAF) is chemical sphincterotomy with local application of nitrates, Ca-antagonists and phosphodiesterase-inhibitors. In case of failure, we use a second-line specific therapy for treatment of ChrAF - local application of Botulinum toxin. If the latter fails, we proceed to third-line specific therapy, i.e. surgical treatment. Surgical treatment of ChrAF is divided into: operative interventions, destructing the entirety of the anal sphincter complex-anal dilation and modifications of the lateral internal sphincterotomy and operative interventions, saving the anal sphincter complex through different types of reconstruction with skin and mucosal flap. Relapse frequency is between 2 and 16%. Postoperative incontinence is between 11 and 34%. The dilemma is to choose between development of postoperative incontinence, and the excellent result - healing without relapse and continence failure of the anal sphincter complex.

Key words: anal fissure, chemical sphincterotomy, anal dilation, lateral sphincterotomy, anal incontinence

Etiology

Anal fissure is a defect in the anodermal layer, located in the distal anal canal, underneath the dental line, 1.5-2 cm long and 1-3 mm in depth. It can be primary (acute or chronic) and secondary (associated with other disease) [1-3]. This disease occurs in all ages but it is most common during second and third decade of life.

Acute anal fissures are superficial with a base made up of connective tissue. The fibers of the anal sphincter are usually invisible and the sentinel pile is not necessarily present. In some cases the

ANEURYSM REMOVAL FROM THE PLACE OF ARTERIOVENOUS ANASTOMOSIS WITH SUBSEQUENT RE-ANASTOMOSIS AND TISSUE DEFECT RECONSTRUCTION BY USING ROTATION FLAPS TECHNIQUE (CASE REPORT)

Biser Borisov¹, Kiril Nedyalkov²,

¹Clinic of nephrology and Dialysis, Medical University, Pleven, Bulgaria.

²Department of Surgery, Medical University, Pleven, Bulgaria
Pleven, Bulgaria

Abstract— The aneurisms of the arterioveins anastomosis may be found in 5-6% of the cases with patients on hemodialysis treatment. Usually, they are found around the punctuation places of the outflow vein. No reference data are published to indicate the aneurism frequency within the area of the anastomosis itself.

We hereby report about 32-year man with an aneurism found at the place of a functioning termino-terminal, arterio-venous anastomosis, wherein we applied aneurysmectomy, latero-terminal radio-cephalic re-anastomosis and skin defect covering by “rotation lamb” within the area of the forearm.

The appropriate professional collaboration between nephrologists and surgeons provides opportunity for applying unusual options for the purpose of preserving the vascular access during the surgery course.

Index Terms— vascular access, aneurysm, rotation flaps

I. INTRODUCTION

The aneurisms of the arteriovenous anastomosis (AVA) may be found in 5-6 % of the patients on hemodialysis treatment. They are usually located around the punctuation places of the outflow vein.

The reasons for the formation are repetitive trauma of the vessel wall in a fixed segment during dialysis sessions. If the aneurisms are not treated, they can develop thrombosis with consequent embolisations, infections and ruptures.

No reference data are published to indicate the aneurism frequency within the area of the anastomosis itself (1, 2)

II. CASE REPORT

We report a 32-year-old man with unknown nephropathy who has been undergoing dialysis for 7 years. He has an aneurysm at the site of a functional termino-terminal AV-anastomosis and there is pain and redness in this place during the last 3-4 months (figure № 1).

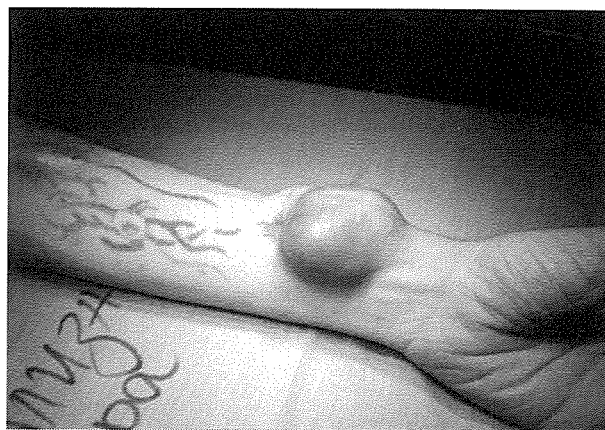


Fig. № 1 – Overall view of the aneurysmal distension in the area of the anastomosis

We applied aneurysmectomy (figure №2), latero-terminal radio-cephalic re-anastomosis and skin defect covering by rotation flaps within the area of the forearm (figure №3)