

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КЛИНИЧЕН ЦЕНТЪР ПО НЕФРОЛОГИЯ
КЛИНИКА ПО НЕФРОЛОГИЯ И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ**

Д-Р ТАНЯ ДИМИТРОВА МЕТОДИЕВА

**БЪБРЕЧНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ
И ЗАХАРЕН ДИАБЕТ**

**АВТОРЕФЕРАТ
НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД
ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНАТА И НАУЧНА
СТЕПЕН „ДОКТОР“**

**НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ
ПРОФ. Д-Р ЕМИЛ ПАСКАЛЕВ ДИМИТРОВ, ДМН**

СОФИЯ, 2018

Дисертационният труд съдържа 133 стандартни страници, 28 фигури и 10 таблици. Библиографският списък включва 309 литературни източника, от които 3 на български език и 306 на чуждестранни автори.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на заседание на Клиничен център по нефрология, Медицински университет - София на 14.06.2018 г.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 04.09.2018 г. в Аулата на Втора хирургична клиника на УМБАЛ "Александровска" пред научно жури в състав:

1. Проф. д-р Боряна Петрова Делийска, дмн - вътрешен член за МУ София, Клиничен център по нефрология на Медицински факултет при МУ - София.
2. Проф. д-р Емил Паскалев Димитров, дмн - вътрешен член за МУ - София, Клиничен център по нефрология на Медицински факултет при МУ - София.
3. Доц. д-р Велислава Димитрова Димитрова, дм - външен член за МУ - София, Медицински факултет на Софийски университет "Св. Климент Охридски", УБ "Лозенец".
4. Проф. д-р Здравко Илиев Киряков, дмн - външен резервен член за МУ - София, пенсиониран преподавател повече от пет години от академичния състав на Медицински факултет при МУ - София.
5. Доц. д-р Светла Василева Стайкова, дм - външен член за МУ - София, Медицински университет - Варна.

Резервни членове:

1. Проф. д-р Валентина Христова Маджова, дм - външен член за МУ София, Медицински университет - Варна.
2. Доц. д-р Валентин Йорданов Лазаров, дм - вътрешен резервен член за МУ - София, Клиничен център по нефрология на Медицински факултет при МУ - София.

Забележка: Номерата на таблиците и фигурите в автореферата не отговарят на тези в дисертационния труд.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	5
УВОД	6
ЦЕЛ	7
ЗАДАЧИ	7
МАТЕРИАЛ	7
МЕТОДИ	8
Клинична характеристика на бъбречната трансплнтация при пациенти с наднормено телесно тегло и затлъстяване	10
Клинична характеристика на честотата на захарния диабет при пациентите с бъбречна трансплантация	17
Клинична характериистика на протеинурията при бъбречно трансплантирани пациенти със захарен диабет	24
Клинична характеристика на нефропротекция с блокери на РААС при бъбречно трансплантирани със захарен дибет	30
Да се направи клинична характеристика на нови възможности за терапевтично повлияване на съдовите промени при диабетна нефропатия	35
ИЗВОДИ	43
ПРИНОСИ	45
ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМАТА	48

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

БТ	- бъбречна трансплантация
ХБЗ	- хронично бъбречно заболяване
ХНТ	- хронична нефропатия на трансплантата
ОРО	- остра реакция на отхвърляне
ХРО	- хронична реакция на отхвърляне
КС	- кортикостероиди
АЗА	- азатиоприн
ЦА	- циклоспорин А
ТАК	- такролимус
СИР	- сиролимус
ЕВЕ	- еверолимус
МФ	- микофенолат
ПББ	- пункционна бъбречна биопсия
ЗД	- захарен диабет
ЗД-1	- захарен диабет тип 1
ЗД-2	- захарен диабет тип 2
МА	- микроалбуминурия
ДН	- диабетна нефропатия
ПЗД	- първичен захарен диабет
НЗД	- новопоявил се захарен диабет след трансплантацията
ГФ	- гломерулна филтрация
АСЕ инхибитори	- инхибитори на ангиотензин-конвертиращ ензим
АР блокери	- ангиотензин-рецепторни блокери
САН	- систолно артериално налягане
ДАН	- диастолно артериално налягане
РААС	- ренин-ангиотензин-алдостеронова система
АХ	- артериална хипертония

УВОД

През последното десетилетие има много успешно развитие на бъбречната трансплантация дължащо се на значителен напредък в медицината за същия период. Бъбречната трансплантация е най-развитата и най-прилаганата органна трансплантация в света. Две трети от органните трансплантации направени за една година са бъбречни. Това даде въз-можност за бурно развитие на нефрологията в рамките на вътрешната медицина. Нефрологията има оптимално развитие в трите направления на лечение – консервативно, заместващо изкуствено бъбречно лечение и бъбречна трансплантация.

Първата успешна бъбречна трансплантация в България е осъществена през 1968г. на дете, а на възрастен – през 1969г. От тогава до сега бъбречната трансплантация се превърна в рутинен метод за лечение на бъбречната недостатъчност у нас. Тя започва с хирургично имплантиране на бъбрек в тялото на реципиента, взет от трупен или жив донор, с което започва периода на бъбречната трансплантация. През този период се осъществява наблюдение на състоянието на трансплантата и реципиента, на имуносупресивната терапия и посттрансплантационните усложнения. Бъбречната трансплантация осигурява значително удължаване на преживяемостта на пациента, както и високо качество на неговия живот. Това превърна бъбречната трансплантация в оптимален метод на лечение на бъбречната недостатъчност. Наред с успехите си, развитието на бъбречната трансплантация оформи нови и непознати до този момент медицински проблеми. Тяхното преодоляване изисква провеждане на специфични наблюдения и проучвания, представляващи нови предизвикателства в клиничната нефрологична практика.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

ЦЕЛ: *ДА СЕ НАПРАВИ КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА БЪБРЕЧНАТА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ.*

ЗАДАЧИ

1. Да се направи клинична характеристика на бъбречната трансплантация при пациенти с наднормено телесно тегло и затлъстяване.
2. Да се направи клинична характеристика на честотата на захарния диабет при пациентите с бъбречна трансплантация.
3. Да се направи характеристика на протеинурията при бъбречно трансплантирани пациенти със захарен диабет.
4. Да се направи клинична характеристика на нефропротекция с блокери на РААС при бъбречно трансплантирани със захарен диабет.
5. Да се направи клинична характеристика на нови възможности за терапевтично повлияване на съдовите промени при диабетна нефропатия.

МАТЕРИАЛ

В проучванията на настоящия дисертационен труд са включени практически всички бъбречно трансплантирани български граждани у нас и в чужбина и наблюдавани в Клиника по нефрология и трансплантация на УМБАЛ «Александровска» към момента на изследователските проучвания. За същото време е провеждано наблюдението и лечението на пациентите, за което време авторът на дисертационния труд работи в посочената клиника. Има ретроспективно проучени трансплантирани пациенти по съществуващата в клиниката документация и архив за тази популация пациенти. Основните характеристики на трансплантираните пациенти са представени на таблица 1:

Таблица 1. Основни характеристики на бъбречно трансплантираните пациенти.

брой болни, наблюдавани към края на 2017 г.	съотношение М : Ж	съотношение жив : трупен
520	1,3 : 1	1,1 : 1

Подробно допълнително описание на изследваните пациенти в зависимост от проучването е представено във всяко едно от включените в настоящия труд проучвания.

МЕТОДИ

Основен момент за характеристика на състоянието на бъбречно трансплантираните пациенти е наблюдението, което се осъществява периодично и редовно според протокола на клиниката. Това основно зависи от времето, изминало след бъбречната трансплантация - от ежеседмично през първия месец до един път на четири месеца след третата година от трансплантацията. Тези контролни прегледи са редовни при стабилна функция на трансплантата. При наличие на усложнения те се осъществяват по-често в зависимост от усложнението или се осъществява хоспитализация на пациента. Редовният контрол включва редовно измерване на телесно тегло, ръст – на по-големи интервали, измерване на кръвно налягане, провеждане на конвенционална ехография, при необходимост или на по-редки интервали се прави Doppler ехография и не на последно място лабораторен контрол. Лабораторният контрол включва определяне на кръвна картина, СУЕ, урея, креатинин, кръвна захар, общ белтък, албумин, натрий, калий, калций, фосфор, желязо, желязосвързващ капацитет с определяне на процент на насищане, чернодробни ензими, общ билирубин, холестерол, 3-глицериди и пикочна киселина, паратхормон. Важен момент при проследяването на пациентите е изследване на урината – микробиологично, прясна урина – общо и седимент, 24 часова урина за количество белтък, микроалбуминурия, съотношение в прясна урина на албумин/креатинин и протеин/креатинин, както и екскреция на креатинин, урея, калций, фосфор. Чрез този широк набор на контроли е възможно да се направи скрининг на почти всички възможни усложнения при тези пациенти.

Друг важен момент от наблюдението на пациентите е осъществяването на лекарствен мониторинг, касаещ имunosупресивните медикаменти. Той е регулярен и практически съвпада с честотата на редовните контролни прегледи при пациентите. Лекарствен мониторинг се осъществява при лечение с ЦА, ТАК, СИР, ЕВЕ (еверолимус). Възможен е и такъв при лечение с микофенолат, но той не се е наложил в клиничната практика.

Наред с посочените до тук методи на изследване се използват и други при съответни показания – диференциално броене, имунен статус (клетъчен и хуморален) определяне на алоантитела и тяхното специфициране, определяне на антигени за тъканна съвместимост по HLA система.

В съображение идват и всички необходими допълнителни образни и лабораторни диагностики, които са наложителни при съответните усложнения.

Към наблюдението при тези пациенти се включват и консултативни прегледи при различни специалист – кардиолог, офталмолог, ендокринолог, пулмолог, акушер-гинеколог, уролог, дерматолог, гастроентеролог и др.

Характеристиките на използваните методи на изследване са представени подробно при всяко едно от проучванията, включени в настоящия труд.

Статистическата обработка е осъществена на персонален компютър с използване на програмите Microsoft Excel и Microsoft Word, вариационен и корелационен анализ, рангов анализ за рязко отличаващите се случаи, нечифтни тестове, Kaplan-Meier анализ като подходящ за определяне на разликите между групите, Cox-пропорционален хазартен анализ за определяне на релативен риск. Прие се, че дадена причинно-следствена връзка е практически значима при стойности на коефициента за корелация r най-малко ± 3 . Срезово проучване на бъбречно трансплантираните пациенти с функциониращ графт на диспансерно наблюдение в Клиника по нефрология и трансплантация – общо 520 трансплантирани пациенти с функциониращ графт на диспансерно наблюдение до 31.10.2017 г. Ретроспективно лонгитудинално проучване на влиянието на имunosупресията на шести и дванадесети месец върху бъбречната функция (N-520) с цел да се установи наличие на епизод на остра реакция на отхвърляне, честотата на острите реакции на отхвърляне, значимостта на поддържащата имunosупресия, както и степента на увреда на бъбречната функция на трансплантата след проведеното лечение. Проведено е ретроспективно лонгитудинално проучване на ефекта от приложеното лечение на остро отхвърляне по ниво на изчислената гломерулна филтрация.

Статистически анализ е IBM SPSS Statistics 2010 and Microsoft Excel 2010. За сравнение на категорийни данни е използван chi-square test, количествени данни за нормално разпределение - paired sample t-test, Mann-Whitney U-test при разпределение различно от нормалното, ROC анализ за определяне на предиктивна стойност, Kaplan Meier log rank test за определяне на преживяемост, както и унифакторен и мултифакторен Cox regression анализ за определяне на риска.

Доказването на остра реакция на отхвърляне е по клинични и/или лабораторни, и/или имунологични, и/или патохистологични данни от пункционна бъбречна биопсия.

Определянето на бъбречната функция на трансплантата се осъществява чрез изчислена скорост на гломерулна филтрация – eGFR по формула MDRD или на база на 24ч. креатининов клирънс.

СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ

1. ДА СЕ НАПРАВИ КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА БЪБРЕЧНАТА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С НАДНОРМЕНО ТЕЛЕСНО ТЕГЛО И ЗАТЛЪСТЯВАНЕ.

Наднорменото телесно тегло представлява доказан значим рисков фактор за повишена заболяемост и смъртност в общата човешка популация. Затлъстяването, определяно като индекс на телесна маса (ИТМ) над от 30 кг/м^2 , е значимо нарушение, установявано в 20% от хората в индустриалните страни. Повишеното телесно тегло е добре известен рисков фактор за доста заболявания и на първо място артериална хипертония и захарен диабет тип 2. American Heart Association определя затлъстяването като основен рисков фактор за исхемична болест на сърцето и едновременно с това има пряко отношение за развитието на артериална хипертония и захарен диабет, които са основните фактори за преживяемостта на човека. Наднорменото телесно тегло често се асоциира с дислипидемия. След бъбречна трансплантация честотата на хиперхолестеролемията е около 60%, а тази на хиперглицидемията – около 35%. Много имunosупресивни медикаменти с изключение на антимаболитите, имат изразен страничен ефект повлиявайки липиди и триглицериди и водят до дислипидемия. Метаболитният синдром има пряко влияние върху развитието на сърдечно-съдови заболявания сред популацията на бъбречно трансплантираните пациенти. В много проучвания се показва честота на метаболитния синдром около 32% т.е., при една трета от бъбречно трансплантираните. Затлъстяването е друг важен фактор характеризирани в много проучвания със значимо влияние върху преживяемостта на трансплантата и смъртността на реципиента. Той има особено добре изразена асоциация със сърдечно-съдовия риск – инфаркти, инсулти, сърдечна недостатъчност.

Наднорменото телесно тегло, метаболитният синдром и затлъстяването имат категорично доказан ефект върху здравето на пациентите и са доказани значими рискови фактори за развитие на захарен диабет. Това прави наложителна необходимостта тези фактори да бъдат добре проучени в популацията на трансплантираните пациенти у нас.

Цел

Да се направи клинична характеристика на бъбречната трансплантация при пациенти с наднормено телесно тегло и затлъстяване.

Материал и методи

Проучени са общо 520 бъбречно трансплантирани пациенти. Средната възраст на пациентите е 42.5 ± 7 години (18-72 г.) Съотношението мъже:жени е 1,2:1. За характеризирани на затлъстяването бяха използвани следните основни параметри – телесно тегло (кг), ръст (м), индекс на телесна маса (в кг/м^2). Използвани са основни лабораторни изследвания: кръвна захар, триглицериди, общ холестерол и показатели за бъбречна

функция – серумен креатинин, урея, пикочна киселина. Индексът на телесната маса е определян като равен на телесното тегло (кг)/височината (m^2). Нормалните стойности са 19-25 kg/m^2 . Затлъстяването е определяно като ИТМ $> 30 kg/m^2$. ИТМ от 25 до 30 kg/m^2 определя свръхтегло (наднормено телесно тегло). Всички пациенти провеждат имunosупресивно лечение с кортикостероиди (КС), циклоспорин А (ЦА), сиролимус(СИР), еверолимус (ЕВЕ), такролимус (ТАК), азатиоприн (АЗА) и микофенолат (МФ) в различни комбинации. Най-често използваните комбинации са ТАК, МФ и КС – 68% и ЦА, МФ и КС – 21%. Беше оформена отделна група, включваща 52 (10%) пациенти на имunosупресия без КС, които са преустановени в първите 6-12 месеца след бъбречната трансплантация.

Клинично приемаме, че пациенти с наднормено тегло и затлъстяване покриват критериите на метаболитния синдром, определен по определението на СЗО:

Инсулинова резистентност, идентифицирана по наличието на захарен диабет тип 2 или увеличена кръвна захар на гладно, или нарушен глюкозен толеранс, или инсулинова резистентност плюс два или повече от следните критерии:

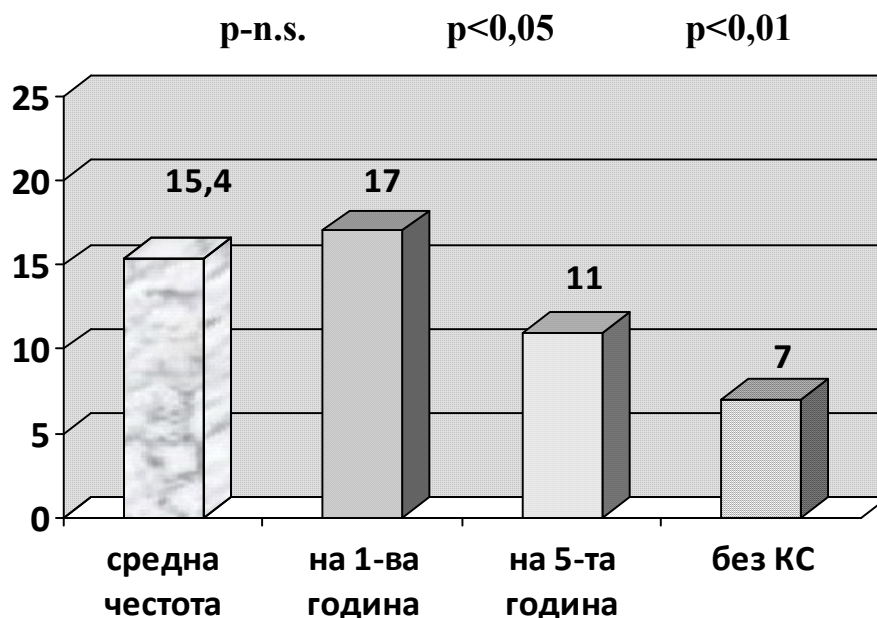
1. ИТМ $\geq 30 kg/m^2$, и/или съотношение талия/ханш $>0,9$ за мъже или $>0,85$ за жени;
2. Триглицериди $\geq 150 mg/dl$ ($1,7 mmol/l$);
3. Артериално налягане $>140/90 mmHg$;
4. HDL – холестерол $<35 mg/dl$ или $0,9 mmol/l$ при мъже и $<39 mg/dl$ или $1,0 mmol/l$ при жени;
5. Микроалбуминурия $>20 mg/min$ или съотношение албумин:креатинин в прясна урина $\geq 30 mg/g$

Резултати и обсъждане

От данните на проучването е установена честота на затлъстяване в проучваната популация бъбречно трансплантирани пациенти 15,4% - 80 пациенти. Този резултат е сравним с резултатите от други проучвания и представлява задоволителна характеристика за нашата популация. Беше определена и честота на затлъстяване на първата година след трансплантацията - 17%. Това представлява по-висока честота от средната за популацията без да е налице статистическа достоверност - $p-n.s$. Причините за това са високите дози кортикостероиди през първата година от трансплантацията, особено през първите месеци, свързаният с това значително повишен апетит и ограничителният двигателен режим за пациентите. По-голяма част от пациентите повишават телесното си тегло след бъбречната трансплантация в сравнение с това преди нея. Този извод е в резултат на сравнението на телесното тегло преди трансплантацията и това на шестия месец след нея, т. е. тогава, когато се приема, че е постигнато стабилно състояние на пациента след БТ. Телесното тегло при произволно избрани и проучени 200 пациенти преди

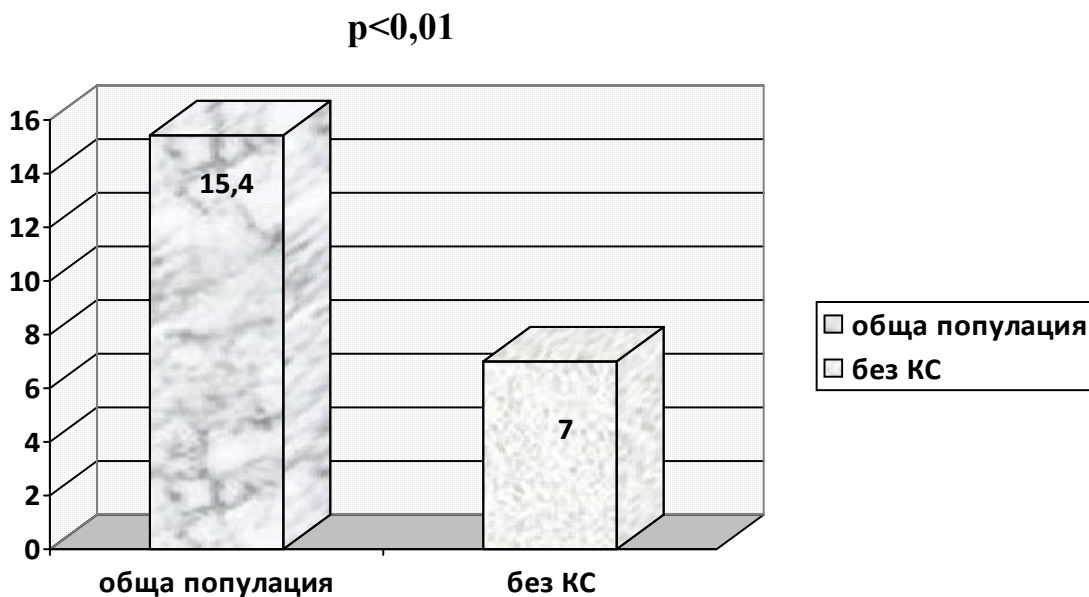
трансплантацията се е повишило с 10% на шестия месец след нея ($p < 0.05$). В проучената група на бъбречно трансплантирани пациенти беше определена честота на 5-та година от трансплантацията – 11%, или намаление на честотата със статистическа значимост - $p < 0,05$, което най-вероятно се дължи основно на намаление дозата на кортикостероидите в имуносупресивната терапия. В групата на имуносупресивно лечение без КС се установи затлъстяване при много по-малък брой пациенти - 7%, в сравнение с честота на затлъстяване в цялата проучвана популация бъбречно трансплантирани пациенти - 15,4% - $p < 0,01$. Това доказва значимостта на кортикостероидите за висока значимост по отношение повишението на телесното тегло.

Характеристиките за честотата на затлъстяването е представена образно на фигура 1:



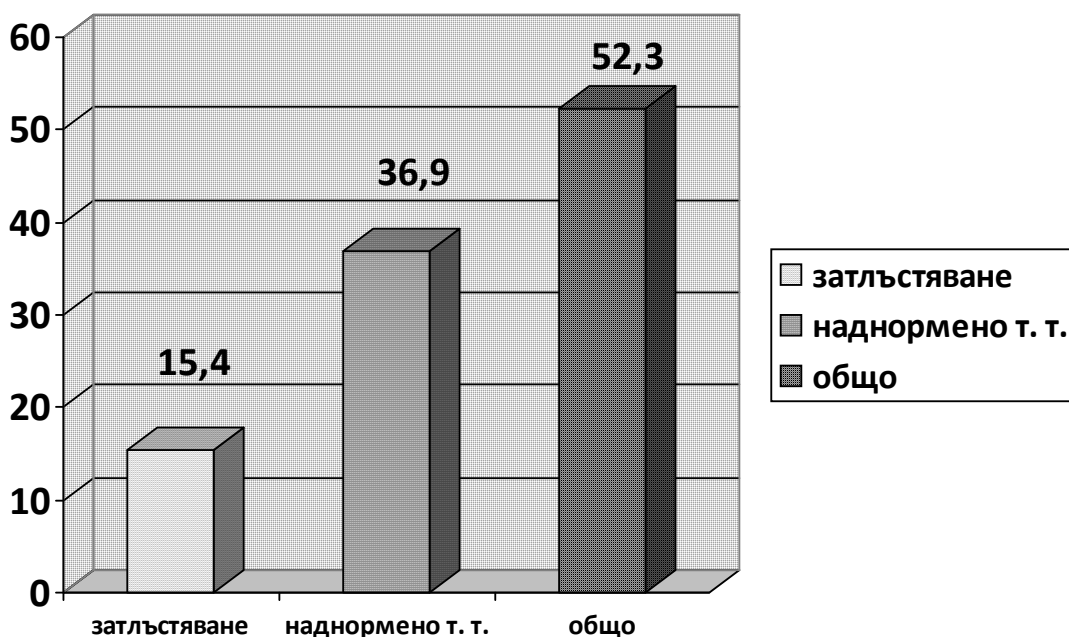
Фигура 1. Честота на затлъстяването в отделните групи.

Лечението с кортикостероиди води до повишаване на телесното тегло, както и обратното – при пациентите без лечение с кортикостероиди е налице сигнификантно по-малка честота на зътлъстяване, показано на фигура 2:



Фигура 2. Честота на затлъстяване в общата популация и при трансплантирани пациенти без лечение с кортикостероиди.

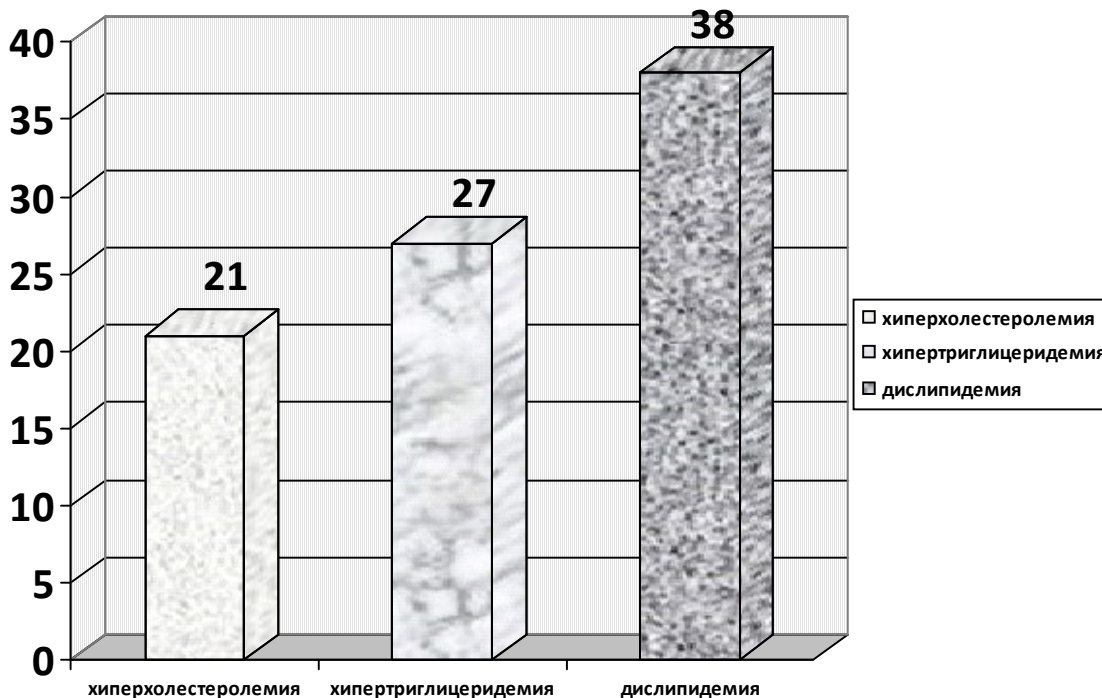
В проучената група пациенти бяха определени тези, които са с наднормено телесно тегло т.е. ИТМ над 25 до 39. Техният брой е 192 или 36,9%. Практически това са пациенти с повишен риск по отношение затлъстяване, захарен диабет, артериална хипертония и сърдечно-съдови заболявания. Общият брой на пациентите със затлъстяване и наднормено телесно тегло е 272 или 52,3%. Това е много висок процент на рискови пациенти поради нарушена телесна маса – повече от половината от изследваните. Резултатите са представени на фигура 3:



Фигура 3. Бъбречно трансплантирани пациенти със затлъстяване, наднормено телесно тегло и общ брой с повишена телесна маса.

Резултатите потвърждават наличие на рискови пациенти в над половината от общата популация, което предопределя насочено внимание към проблемите на наднорменото телесно тегло и затлъстяване.

В проучената група пациенти беше установена хипертриглицеридемия при 27% от бъбречно трансплантираните пациенти и хиперхолестеролемия при 21%. Общият резултат по отношение на налична дислипидемия е 38% тъй като има припокриване на резултатите за хипертриглицеридемия и хиперхолестеролемия. Резултатите са представени образно на фигура 4:

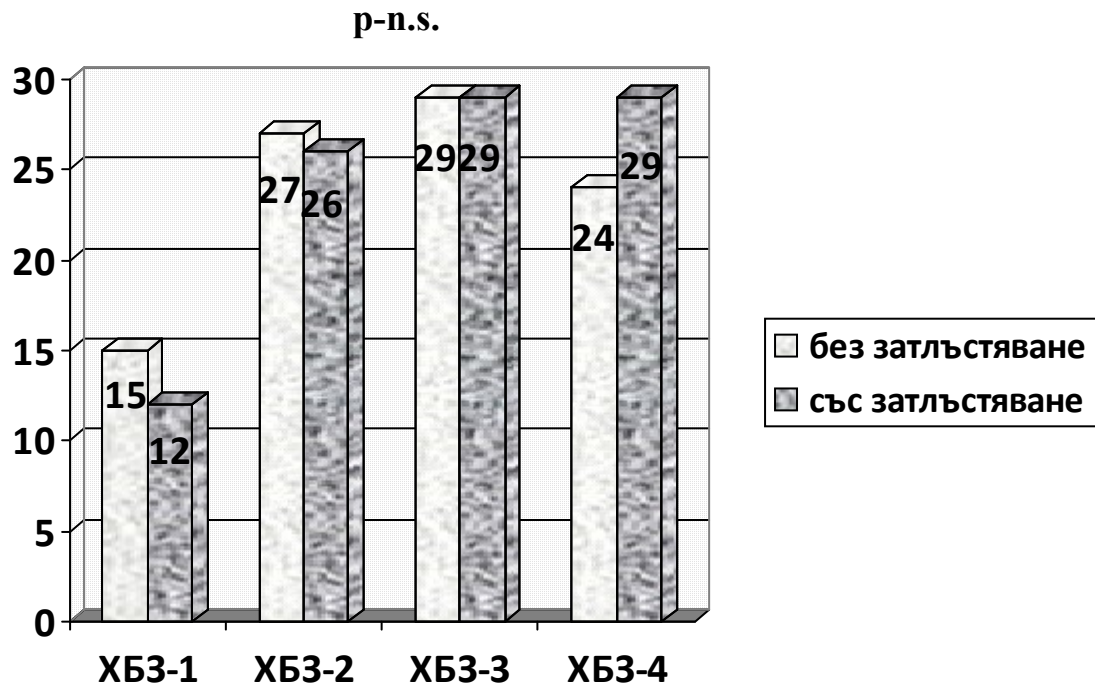


Фигура 4. Честота на хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия и дислипидемия при бъбречно трансплантирани пациенти.

Установените хипертриглицеридемия и хиперхолестеролемия показва значима корелация с повишеното телесно тегло и по-изразено със затлъстяването – съответно $r=0.5$ и $r=0.6$. Освен повишеното телесно тегло и затлъстяването за този резултат допринася и приложението на имunosупресори с такива странични ефекти – КС, ТАК, ЦА, m-TOR инхибитои. С това може да се обясни по-голямата честота на хипертриглицеридемията и хиперхолестеролемията в сравнение с тази на затлъстяването (15,4%). Честотата на затлъстяването намалява до 11% на петата година след трансплантацията. Тази по-ниска честота е свързана с намаляване на дозата на кортикостероидите или тяхното преустановяване, подобряване качеството на живота на пациентите, както и по-добра диета. В групата пациенти, които провеждат имunosупресия без кортикостероиди в имunosупресивния протокол, беше установено изразено намаляване на телесното тегло след една година от спирането им. Промяната на средната стойност на телесното

тегло в проучваната група е без статистическа достоверност, но доказва тенденция към намаление.

При сравняване на честотата на ХБЗ по степени при трансплантирани пациенти със затлъстяване с тази при трансплантирани пациенти без затлъстяване не се установи сигнификантна разлика. Резултатът показва тенденция за по-голям брой с ХБЗ-4 ст. и по-малък брой с ХБЗ-1 ст. при трансплантираните със затлъстяване. Това не е категоричен краен извод, тъй като е необходим достатъчно дълъг период на наблюдение върху повече пациенти със затлъстяване. Данните са представени образно на фигура 5:



Фигура 5. Процентно разпределение на бъбречно трансплантираните пациенти по степени на ХБЗ.

Прави впечатление по-изразената разлика в ХБЗ степени 1 и особено 4. При ХБЗ-1ст. е по-малко процентното участие на бъбречно трансплантираните пациенти със затлъстяване. В същото време при ХБЗ-4 ст. е с повече процентното участие на пациентите със затлъстяване, без да има статистически достоверна разлика между двете групи, но все пак това насочва към възможно по-изразено бъбречно увреждане при бъбречно трансплантираните пациенти със затлъстяване.

Затлъстяването е често срещано състояние в популацията на бъбречно трансплантираните пациенти. То се определя от много автори в резултат на проведени проучвания като рисков фактор за повишена честота на редица усложнения – периоперативни усложнения, захарен диабет *de novo*, сърдечно-съдови инциденти и др. По този начин може да се влияе върху изхода от трансплантацията, преживяемостта на трансплантата и пациента. Проведеното проучване показва честотата на затлъстяването сред бъбречно трансплантираните пациенти у нас. Установена е връзката

на затлъстяването с хипертриглицеридемията и хиперхолестеролемията. Съществува значителна корелация на затлъстяването с приложението на кортикостероидите при трансплантираните пациенти, в резултат на които телесното тегло се повишава значително през първите месеци след трансплантацията, както се и понижава една година след тяхното спиране. Липсата на разлика между честотата на ХБЗ при пациентите с и без затлъстяване показва необходимостта от достатъчно дълъг период на наб-людение, за да се установят евентуалните промени. Тези резултати доказват неоспоримата значимост на затлъстяването в популацията на бъбречно трансплантираните пациенти и необходимостта от неговото контролиране.

Изводи

В резултат на направеното проучване и получените резултати се оформят следните основни изводи:

1. Установената честота на затлъстяването сред бъбречно трансплантираните пациенти е 15,4% и е съпоставима с данните от други публикации.
2. Установена е висока честота на наднормено телесно тегло в проучваната група - 36,9%, т.е. в повече от една трета от пациентите.
3. Общата честота на пациентите със затлъстяване и с наднормено телесно тегло (или пациенти със завишена телесна маса) е 52,3% т.е. при над половината от пациентите. Този резултат определя проучените трансплантирани пациенти като рискова група пациенти.
4. При имunosупресивните протоколи без приложение на кортикостероиди се установява значимо по-ниска честота на пациенти със затлъстяване в сравнение с честотата в общата популация на бъбречно трансплантираните пациенти. Това доказва значимостта на кортикостероидите за увеличаване на телесното тегло.
5. Установи се наличие на хипертриглицеридемия при 24% и хиперхолестеролемия при 20% и значима корелация с повишеното телесно тегло – съответно $r=0.5$ и $r=0.6$. Честотата на общата дислипидемия е висока – 38%, което потвърждава високия риск на проучените пациенти.
6. Установи се тенденция към по-малка честота на трансплантирани пациенти със затлъстяване и с ХБЗ - 1 ст. и тенденция към по-висока честота на транс-плантирани пациенти със затлъстяване и с ХБЗ - 4 ст. в сравнение с честотата при бъбречно трансплантирани без затлъстяване.

2. ДА СЕ НАПРАВИ КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЧЕСТОТАТА НА ЗАХАРНИЯ ДИАБЕТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С БЪБРЕЧНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ.

Захарният диабет представлява по-значим проблем от наднорменото телесно тегло и затлъстяването при бъбречно трансплантираните пациенти. Той е определен като голям рисков фактор за преживяемостта не само на трансплантата, но и на пациента. Налице са два основни клинични проблема – съществуващ преди трансплантацията първичен захарен диабет (ПЗД) и новопоявил се диабет след трансплантацията (НЗД) наричан още посттрансплантационен захарен диабет. Бъбречно трансплантираните пациенти имат задължителна имunosупресивна терапия, голяма част от която има диabetогенно действие. Модифицирането на този продиabetогенен фактор има много малка възможност и поради това представлява сериозен проблем. Тази група пациенти имат ятрогенно повишен апетит, което също улеснява развитието на захарен диабет след трансплантацията. Спазването на стриктен имunosупресивен протокол, хранителен режим и диета е задължително.

Цел

Целта на проучването е да се направи клинична характеристика на захарния диабет при пациенти с бъбречна трансплантация.

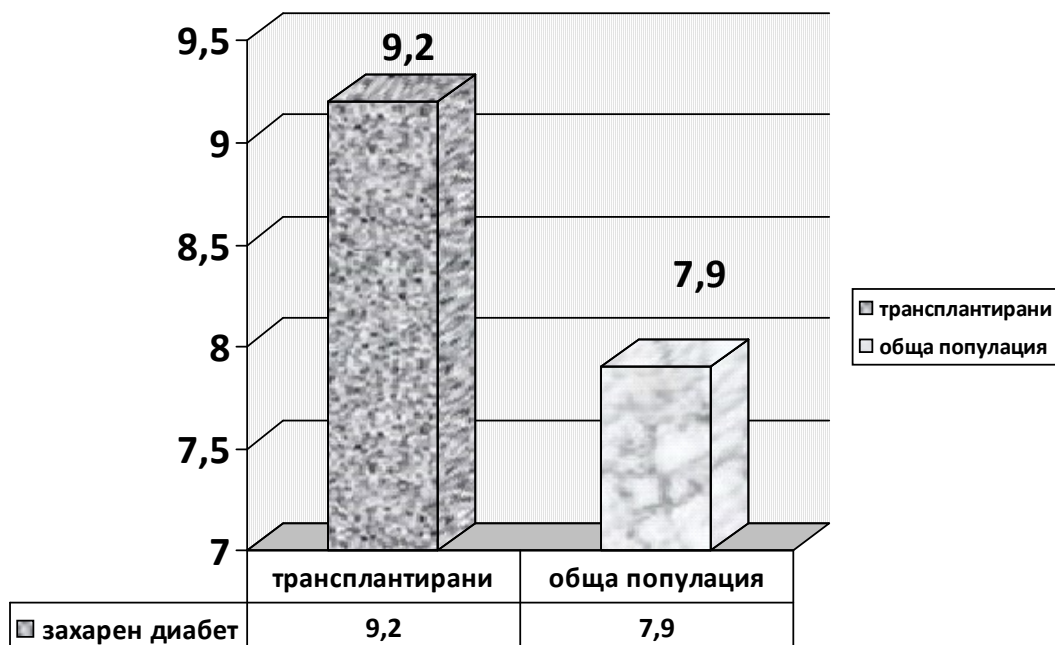
Резултати

В проучването са включени общо 520 бъбречно трансплантирани пациенти. Средната възраст на пациентите е 42.5 ± 7 години (18-72 г.) Съотношението мъже:жени е 1,2:1. Пациентите са наблюдавани и лекувани в Клиниката по нефрология и трансплантация. Бъбречните трансплантации са осъществени както в България, така и в чужбина. Конкретна задача на проучването са пациенти с първично заболяване захарен диабет (ПЗД) и диабетна нефропатия, довели до ХБН и трансплантация и такива със новопоявил се захарен диабет, развил се след БТ (НЗД). Обект на проучването са само възрастни (над 18 г.), т. е. в проучването не са включени деца. Проучени са възрастта на пациентите, разпределение по пол, периода след трансплантацията (изразен в месеци), състояние на бъбречната функция и наличие на ХБЗ и неговата степен, налична протеинурия, наличие на усложнения – сърдечно-съдово заболяване, артериална хипертония, анемия, хроничен вирусен хепатит, наличие на АСЕ инхибитори в придружаващата терапия, характеристика на наличната имunosупресия.

Пациентите са били под непрекъснат контрол и са проследявани основни параметри за бъбречна функция – клирънс на креатинин – 24-часов и изчислен по формули MDRD, серумен креатинин и урея, протеинурия – количествено, контрол на гликемията, чернодробна функция, кръвна картина, контрол на кръвно налягане, мониторинг на имunosупресията.

Резултати и обсъждане

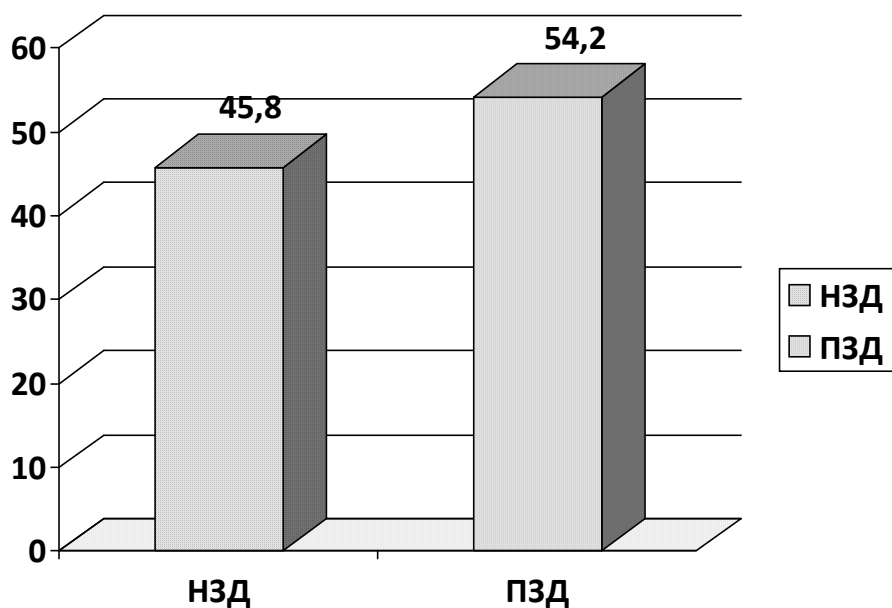
От цялата популация на бъбречно трансплантираните пациенти – 520 пациенти, със захарен диабет са 48 или 9.2%. От тези пациенти 35 са мъже и 13 – жени или съотношение приблизително 3:1. Честотата на захарният диабет при бъбречно трансплантираните пациенти, сравнена с тази при общата човешка популация в страната е по-висока – $p < 0,05$. Това е представено на фигура 6:



Фигура 6. Честота на захарен диабет в общата човешка популация (Кривошиев, С., З. Краев, В. Тодоров и съавт. Скрининг на хронични бъбречни заболявания в България. Актуална нефрология, 7, 2007, 3-4, 3-9.) и при бъбречно трансплантирани пациенти.

Този резултат има голяма значимост, както и своето обяснение. На първо място значение има непрекъснато увеличаващата се честота на ЗД в общата човешка популация, което е причина за нарастващата му значимост като етиология за развитие на ХБЗ – според повечето автори захарният диабет е един от водещите етиологични фактори за ХБЗ. Това важи с голяма тежест особено за САЩ, както и за Европа. Най-голямо значение може би има наличието на редица рискови фактори за развитието на захарния диабет, които често се комбинират и действат заедно.

Средната възраст на пациентите със захарен диабет е 51 ± 6 години – от 30 до 69 г. От тях 23 пациенти са на възраст над 45 г. и 25 – под тази възраст. От всички бъбречно трансплантирани пациенти със захарен диабет 22 са с новопоявил се захарен диабет (45,8%) и 26 са с първичен захарен диабет (54,2%). Този резултат е представен образно на фигура 7:

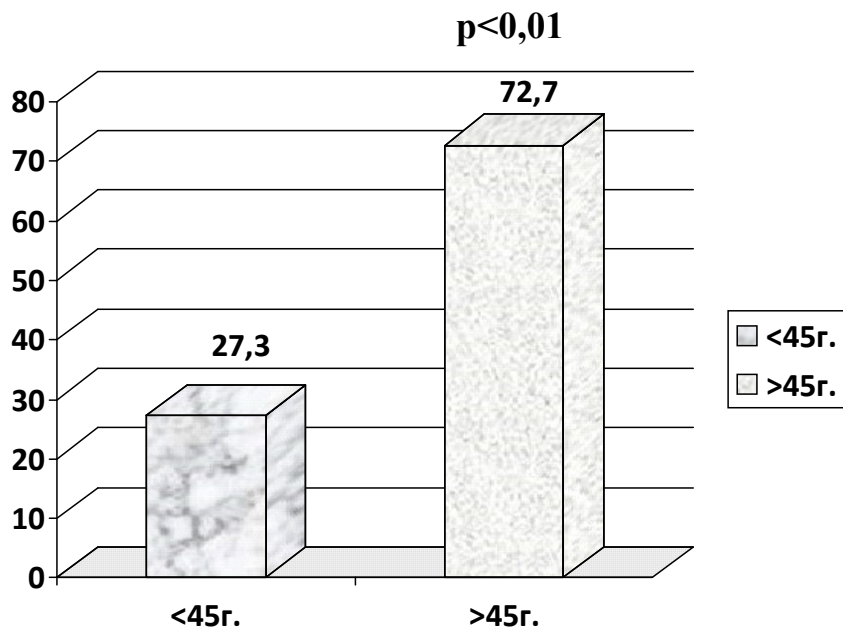


НЗД – новопоявил се (след трансплантацията) захарен диабет

ПЗД – първичен захарен диабет, довел до бъбречна недостатъчност

Фигура 7. Честота на първичен и новопоявил се захарен диабет след бъбречна трансплантация.

Сред всички 22 пациенти с новопоявил се посттрансплантационен захарен диабет 16 са на възраст над 45 г. или 72,7% и 6 са под тази възраст или 27,3% ($p < 0,01$). Разликата по отношение на възрастта за развитие на НЗД е значима и статистически достоверна. Този резултат потвърждава значимостта на възрастта над 45 г. за по-лесното развитие на новопоявил се диабет след бъбречната трансплантация. Образно тези данни са представени на фигура 8:



Фигура 8. Разпределение на новопоявил се захарен диабет според възрастта.

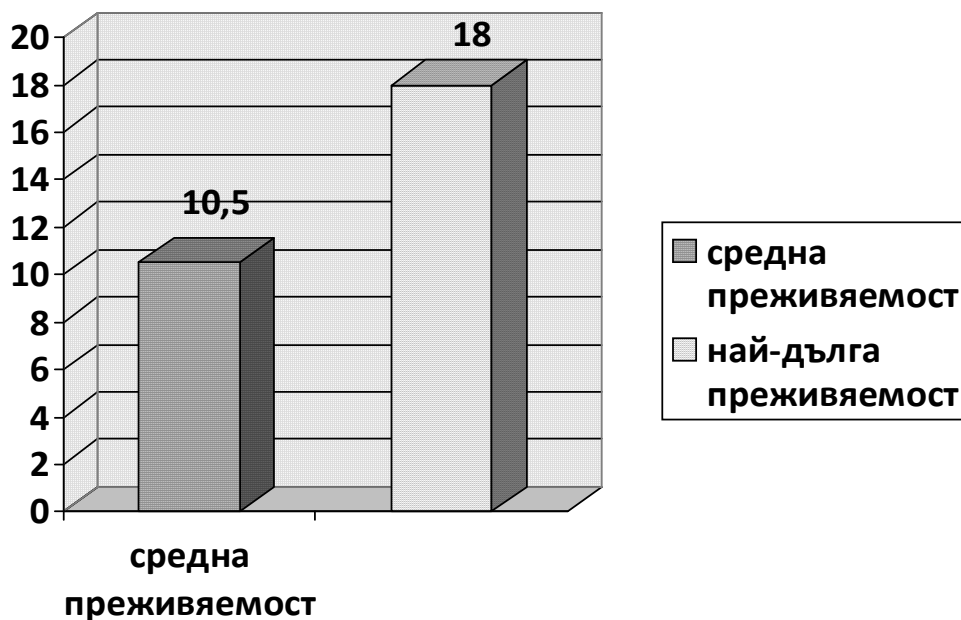
Този резултат категорично потвърждава рисковата значимост на възрастта за развитието на новопоявил се посттрансплантационен захарен диабет при бъбречно трансплантираните пациенти.

Средната продължителност на периода след БТ е 64 ± 8 месеца – от 6 до 192 месеца. От всички трансплантирани пациенти със захарен диабет 21 са от жив донор и 27 са от трупен донор – 43.8% : 56.2%. От общо 26 пациенти с ПЗД 16 са трансплантирани от трупен донор (61,5%) и 10 са от жив донор (38,5%) ($p < 0.01$). Голямата разлика в съотношенията между вида на донорския бъбрек се предопределя от насоките за добра клинична практика в бъбречната трансплантация, според които при първопричина за бъбречната недостатъчност захарен диабет се предпочита трансплантация от трупен донор.

При пациентите с НЗД – 22 на брой, беше установено, че средното време за поява на диабета след оперативната интервенция е 17 ± 3 месеца – от 2 до 36 месеца. От тях при 7 души се появява през първите шест месеца след операцията, а при 15 – след осем месеца от оперативната интервенция. По-късното развитие на ПЗД може да се свърже със значението на имunosупресивната терапия и специално на нейната продължителност на приложение. Този резултат потвърждава установената от много автори бифазност в развитието на новопоявил се захарен диабет.

При обследване състоянието на бъбречната функция на пациентите със захарен диабет се установи, че при 15 души има бъбречна функция при $ГФ > 90$ мл/мин/1,72м². , а при 33 има налични различни степени на ХБЗ при $ГФ < 90$ мл/мин/1,72м². При 18 пациенти със захарен диабет има ХБЗ-3 ст., от които 12 са с новопоявил се посттрансплантационен захарен диабет. Същите пациенти показват и по-голяма продължителност на времето след оперативната интервенция. От тези 18 пациенти, 12 са трансплантирани от трупен орган. Тези резултати потвърждават значимостта на НЗД, както и на трупен орган, за по-сериозното ангажиране и нарушаване на бъбречната функция. Може да се приеме, че НЗД е по-агресивен и води по-бързо до нарушаване на бъбречната функция, респ. увреждане на трансплантата. Има значение и комбинираното действие на рисковите фактори, което е по-мощно.

Средностатистическата преживяемост на трансплантираните пациенти със захарен диабет (първичен и новопоявил се) е 10,5 г., а най-дългата преживяемост на пациент със захарен диабет (първичен захарен диабет тип 1, донор – жив, родствен) е 18 г. Това са категорични резултати в подкрепа на висока успеваемост на бъбречната трансплантация при пациенти със захарен диабет. Тези данни са представени на фигура 9:

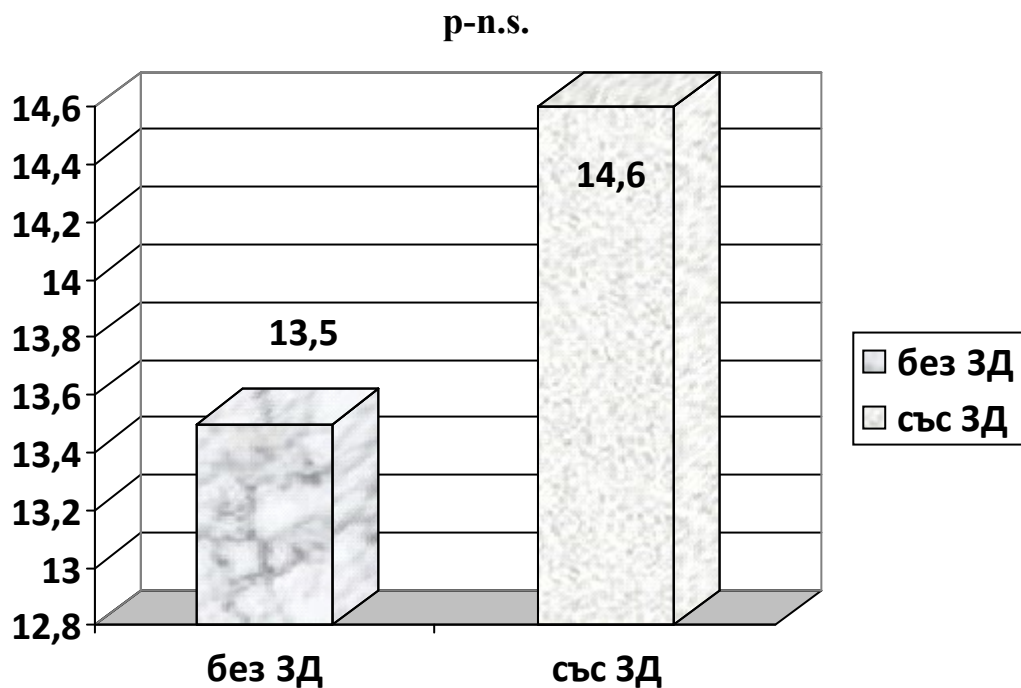


Фигура 9. Средна статистическа преживяемост при бъбречно трансплантирани със захарен диабет и най-дълга тяхна преживяемост.

Наличната имunosупресия при всички пациенти със ЗД се характеризира с изключване от имunosупресивните протоколи на кортикостероиди при 26 души (54%). В същото време, обаче отсъствието на калциневринови инхибитори е само при четирима (8.3%). Този резултат може да се свърже със значимостта на калциневриновите инхибитори като основна имunosупресия и потвърждава липсата на възможност за модифициране на имunosупресията в такива случаи. Това ограничава възможността за намаляване на нейния риск за развитие на захарен диабет след бъбречната трансплантация.

Всички бъбречно трансплантирани пациенти с новопоявил се захарен диабет след бъбречна трансплантация са били на лечение с кортикостероиди. След появата на диабета тази терапия е претърпяла промяна. Тази характеристика потвърждава категоричната роля на кортикостероидите за появата на посттрансплантационния захарен диабет.

Интерес представляват резултатите от определяне на честотата на остра реакция на отхвърляне при всички пациенти със захарен диабет. Остра реакция на отхвърляне (ОРО) е установена при 7 пациенти или 14,6%. Този резултат е без статистическа разлика от установената честота на ОРО в популацията на бъбречно трансплантирани без ЗД у нас – 13,5%. Образно този резултат е представен на фигура 10:



Фигура 10. Честота на остри реакции на отхвърляне при бъбречно трансплантирани пациенти със захарен диабет, сравнена с честотата при трансплантирани пациенти без ЗД.

Няма статистически значима разлика между честотата на ОРО при пациентите със захарен диабет и тази в популацията на бъбречно трансплантирани пациенти без захарен диабет. Независимо от това е налице по-висока честота на ОРО при пациентите със ЗД. Разпределението между пациенти с новопоявил се ЗД и първичен ЗД е 4:3, но поради малкият брой не е възможно да се правят изводи.

Важна характеристика на захарния диабет при бъбречно трансплантираните пациенти е непосредственото му лечение. При 28 от тях лечението се основава на приложението на инсулинов препарат, а при 20 се провежда лечение с перорален препарат и спазване на необходимата диета.

Особено значим интерес има въпроса за наличието на усложнения, свързани със ЗД, но извън диабетната нефропатия. При 24 от всички пациенти с диабет или при половината (50%) има установено сърдечно-съдово заболяване, при 46 души или практически всичките (95%) - артериална хипертония, а при 5 или 10,4% - анемичен синдром. Наличието на тези усложнения и то в сравнително висок процент, потвърждава значимостта на заболяването, определена и от това, че е свързана с голяма допълнителна заболеваемост. Тези данни доказват наличието и действието на много етиопатогенетични фактори при пациентите със захарен диабет, които са най-често в комбинация.

При 4 (8,3%) от всичките 48 бъбречно трансплантирани пациенти със ЗД се установи наличие на хроничен вирусен хепатит тип "С" като трима от тях са с новопоявил се захарен диабет. При двама трансплантирани пациенти със захарен диабет (4,2%) са с хроничен вирусен хепатит тип

“В”. Тези резултати показват по-висока честота на хроничните вирусни хепатити, особено за тип „С“, в сравнение със същите данни за общата популация на бъбречно трансплантираните. Това е доказателство за рисковата значимост на вирусния хепатит тип “С” за развитието на захарен диабет при бъбречно трансплантирани пациенти, но е необходимо по-дълго наблюдение за да се получат сигнификантни резултати. Към настоящият момент всички бъбречно трансплантирани пациенти със захарен диабет са включени в програма за лечение на хепатит тип „С“ с изключително много добри резултати.

При изследване на HLA принадлежността беше установена по-висока такава към HLA-A28 – при 6 пациенти с НЗД – 12,5%. За да може да се приеме статистическа достоверност за значимостта на HLA принадлежността е необходимо по-мащабно проучване с достатъчно голям брой пациенти, както при чужди такива проучвания.

Изключително значим момент на бъбречната трансплантация е наличието на захарен диабет и свързаните с него клинични и терапевтични проблеми, предизвикани от неговите усложнения. Особено значим е новопоявил се посттрансплантационен захарен диабет. През последните години години той беше доказан като голям рисков фактор за преживяемостта на пациента и трансплантата. За появата му съществуват много рискови фактори – фамилна анамнеза за диабет, нарушен глюкозен толеранс, затлъстяване, възраст, имunosупресивна терапия, HLA-принадлежност, вирусен хепатит тип „С“, етническа принадлежност и др. Определяйки честотата на този диабет се установява, че тя варира значително в различните проучвания. Често се установява наличие и едновременно действие на повече от един рисков фактор, което усложнява клиничния статус.

Изводи

Въз основа на резултатите от проведеното проучване могат да се направят следните основни изводи:

1. Захарният диабет при бъбречно трансплантираните пациенти има честота – 9,2%, която е по-висока от тази в общата човешка популация в нашата страна. Това подкрепя водещата етиологична роля на захарния диабет за развитието на ХБЗ.
2. Развитието на новопоявил се посттрансплантационен захарен диабет е статистически достоверно свързано с рискови фактори като възраст на пациента над 45г., имunosупресивна терапия с кортикостероиди, наличие на хроничен хепатит тип “С”.
3. Новопоявил се посттрансплантационен захарен диабет се комбинира много често със значими усложнения – артериална хипертония (95%), сърдечно-съдови заболявания (50%).
4. При бъбречно трансплантираните пациенти със захарен диабет има тенденция към по-висока честота на остри реакции на отхвърляне в сравнение с популацията пациенти без захарен диабет, тъй като разликата между двете честоти няма статистическа достоверност.

3. *ДА СЕ НАПРАВИ ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОТЕИНУРИЯТА ПРИ БЪБРЕЧНО ТРАНСПЛАНТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ.*

Здравите възрастни хора отделят ≤ 150 mg белтъци с урината за 24 ч. Приблизително 20% от тези белтъци е албумин, а останалото количество включва Tamm-Horsfall протеини, имуноглобулинови фрагменти и ниско молекулни протеини. Терминът микроалбомурия (МА) се появява в медицинската литература през 1981 г. за описание на уринното излъчване на албумин в границите на 20-200 mg/min, което количество е по-малко от възможните ниски граници за доказване от стандартните dipstick-тестове, но в същото време високо предиктивно за откриване на нефропатия при пациенти със захарен диабет тип 1 (ЗД-1) и за сърдечно-съдова смъртност при пациентите със захарен диабет тип 2 (ЗД-2) – Ruggenenti P., G. Remuzi. Time to abandon microalbuminuria? *Kidney Intern*, 2006, 70 (7), 1214-1222. Към момента в нефрологичната литература протеинна екскреция от 30-300 mg/ 24 часа се използва вместо термина микроалбомурия.

Към настоящият момент микроалбомурията е широко проучена и приета като важен маркер не само за ранни диабетни бъбречни увреждания, но също и за ранни съдови увреждания вкл. ранна смъртност – Dinneen S., H. C. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med*, 1997, 157, 13: 1413-1418. Дори по-важно, идентификацията на МА като рисков фактор е последвана от клинично приложение на МА, съобразно нейната връзка с различни абнормности. Едновременно с това на база интервенционални проучвания бяха определени и представени съответни терапевтични стратегии. Сега вече има консенсус за ранно лечение на диабет и МА с АСЕ инхибитори и АРБ – The ACE-inhibitors in diabetic nephropathy trialist group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med*, 2001, 134, 360-369.

Гликемичният контрол е абсолютно винаги необходим и важен при терапията на захарният диабет. Въпреки това пациентите със захарен диабет имат единствената по рода си уязвимост към хипертензивно увреждане на бъбреците, което е добре доказано и МА е маркер за чувствителност на съдовия ендотелиум към ефектите на хипертонията. Лечението на диабетици с блокери на ренин-ангиотензин-алдостеронована система (РААС) има положителен ефект, но при спазване на някои ограничителни характеристики – състояние на гломерулна филтрация, странични действия върху костния мозък, калиемията, кашлица и др.

Диагностичните дефиниции на албомурията са представени на следващата таблица 2, но трябва да се отбележи, че албомурията е континуум (подлежи на развитие).

Таблица 2. Диагностична дефиниция на нормо-, микро- и макроалбуминурия.

определение	24 часова екскреция на албумин	Нощна уринна екскреция на албумин	Албумин:креатинин съотношение [†]
Нормоалбуминурия	<30 mg/24 ч.	<20 µg/min	<25 mg/g (men) <35 mg/g (women)
Микроалбуминурия	30-300 mg/24 ч.	20-200 µg/min	25-300 mg/g (men) 35-300 mg/g (women)
Макроалбуминурия	>300 mg/24 ч.	>200 µg/min	>300 mg/g

• - обичайно, но задължително измерване на първа сутрешна уринна проба.

Честотата и развитието на диабетната нефропатия са представени на таблица 3:

Таблица 3. Честота и развитие на диабетната нефропатия.

Микроалбуминурия се развива при 2-5% годишно.
При 20-40% се развива наднормена протеинурия (диабетна нефропатия).
20-50% от пациентите с ДН прогресират до бъбречна недостатъчност.

Няколко агенции вкл. American Diabetes Association (ADA) и British Diabetes Association препоръчват скрининг за микроалбуминурия с цел да се открият рисковите пациенти и да се започне рано лечението – Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations 2001. Diabetes Care, 2002, 25, (Suppl 1), S85-89. В техните клинични препоръки за практиката (2003) ADA препоръчва тестването за МА да започне в момента на диагнозата ЗД-2. Микроалбуминурията рядко се развива за кратка продължителност на ЗД-1, поради което се препоръчва скрининга за микроалбуминурия да започне след 5-та година на ЗД-1. При липса на микроалбуминурия скрининга трябва да продължи един път в годината – Arauz-Pacheco C., M. A. Parrott, P. Raskin, et al. Treatment of hypertension in adults with diabetes. Diabetes Care, 2003, 26 (Suppl 1), 923-929.

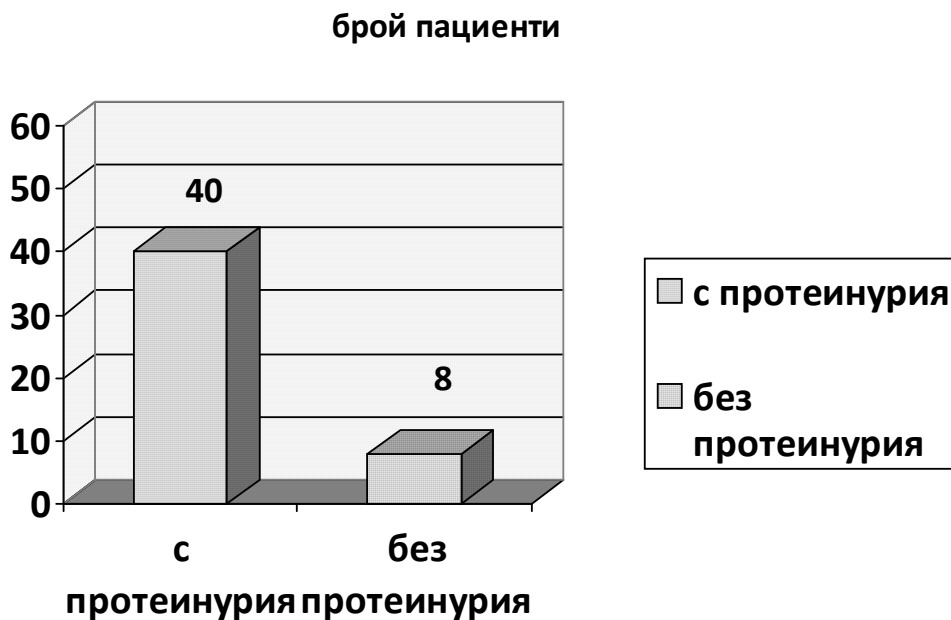
Основен метод в клиничната практика за характеризиране тежестта на диабетната нефропатия остава да бъде количественото определяне на протеинурията за 24 часа.

Цел

Да се направи характеристика на протеинурията при бъбречно трансплантирани пациенти със захарен диабет.

Резултати и обсъждане

При количествено изследване на протеинурията при всички пациенти със захарен диабет се установи, че при 40 души от тях има такава и 8 са без протеинурия. Тези данни са представени на фигура 11:



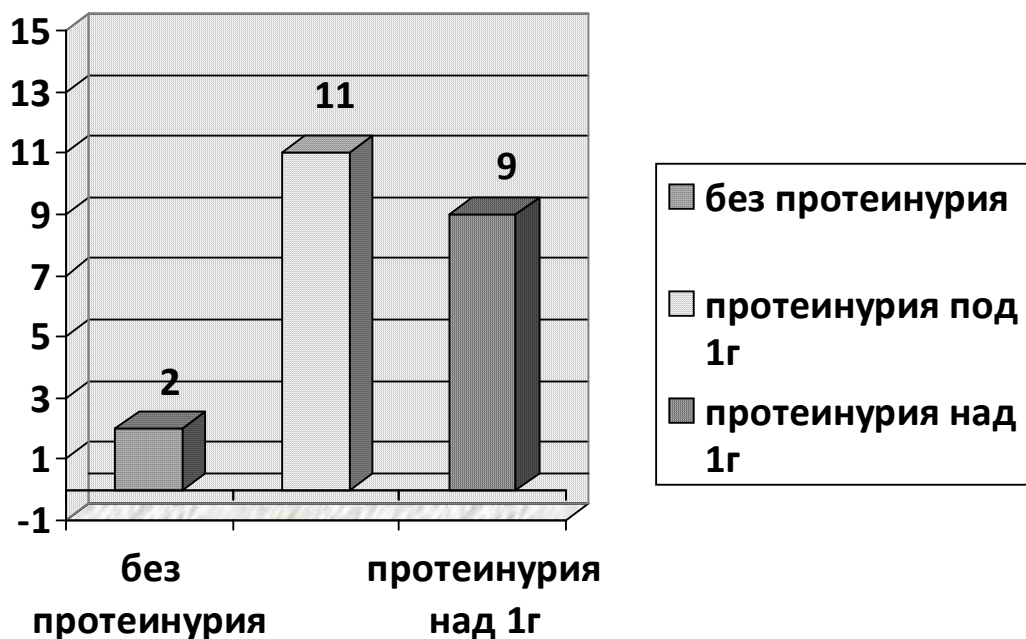
Фигура 11. Протеинурични пациенти сред бъбречно трансплантираните пациенти със захарен диабет.

Пациентите без протеинурия са с по-къс период на захарен диабет - <8 години. Пациентите с протеинурия и захарен диабет имат поява на протеинурията след 8-та година след бъбречната трансплантация. Характеристиката по отношение на развитие на диабетна нефропатия при нетрансплантирани пациенти е тя да се появява след 10-та година на диабета. Този резултат показва, че диабетната нефропатия се развива по-рано и по-бързо при бъбречно трансплантирани пациенти.

При всички пациенти с протеинурия има наличие на увредена бъбречна функция при различно ниво на гломерулна филтрация - ХБЗ-1,2,3,4. Средното ниво на протеинурията за всички пациенти е $1.95 \pm 0,5$ г/24 ч. (0.6 г до 4 г/24 ч.).

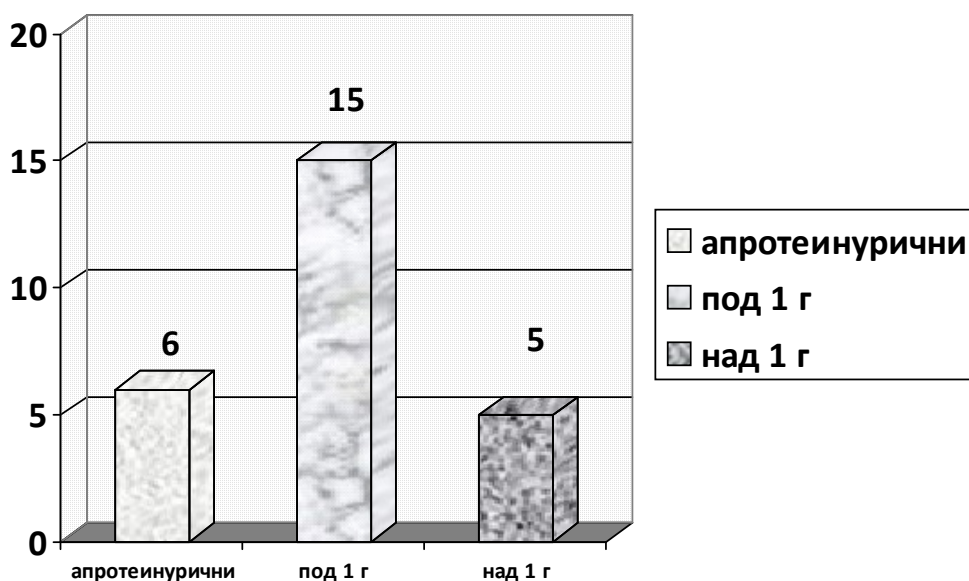
От всички пациенти с НЗД и протеинурия, 9 са с протеинурия над 1,0 г/24ч., 11 са с протеинурия под 1,0 г/24ч и 2 са апротеинурични.

Тези данни са представени на фигура 12:



Фигура 12. Бъбречно трансплантирани пациенти с НЗД и протеинурия.

При пациентите със първичен захарен диабет като причина за бъбречна недостатъчност и бъбречната трансплантация, разпределението според протеинурията е представено на фигура 13:

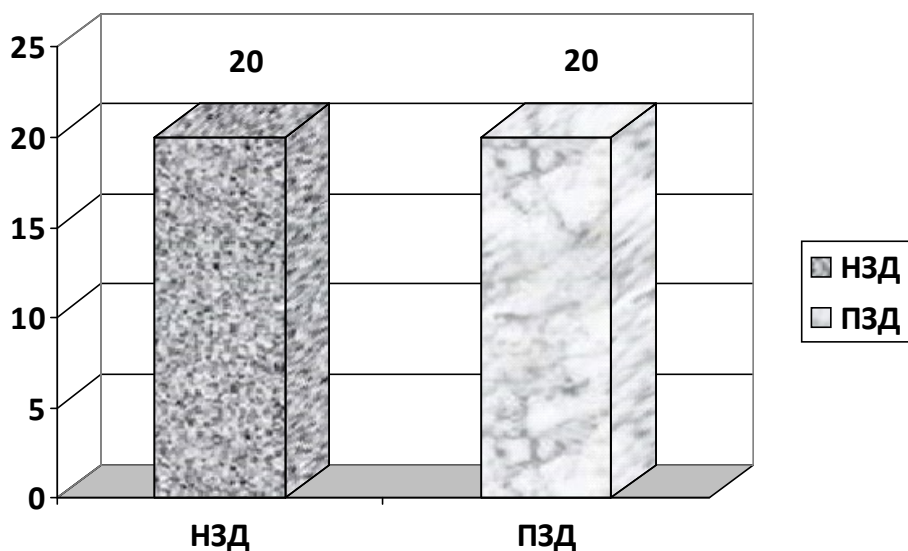


Фигура 13. Бъбречно трансплантирани пациенти с първичен захарен диабет и протеинурия.

От получените резултати може да се направи извода, че по-голяма част от бъбречно трансплантираните пациентите със захарен диабет имат протеинурия, т.е. налична диабетна нефропатия. Това до голяма степен се предопределя от преживяемостта на бъбречния трансплантат. Калкото по-голяма е тази преживяемост толкова по-вероятно е да се появи протеинурия, което е очаквана характеристика на развитието на захарния

диабет. Голямата преживяемост на трансплантирания бъбрек е наистина добра характеристика на бъбречната трансплантация от една страна, но от друга страна голямата преживяемост на трансплантата почти задължително се успоредява от неизбежно развитие на диабетна нефропатия, т.е. поява на протеинурия.

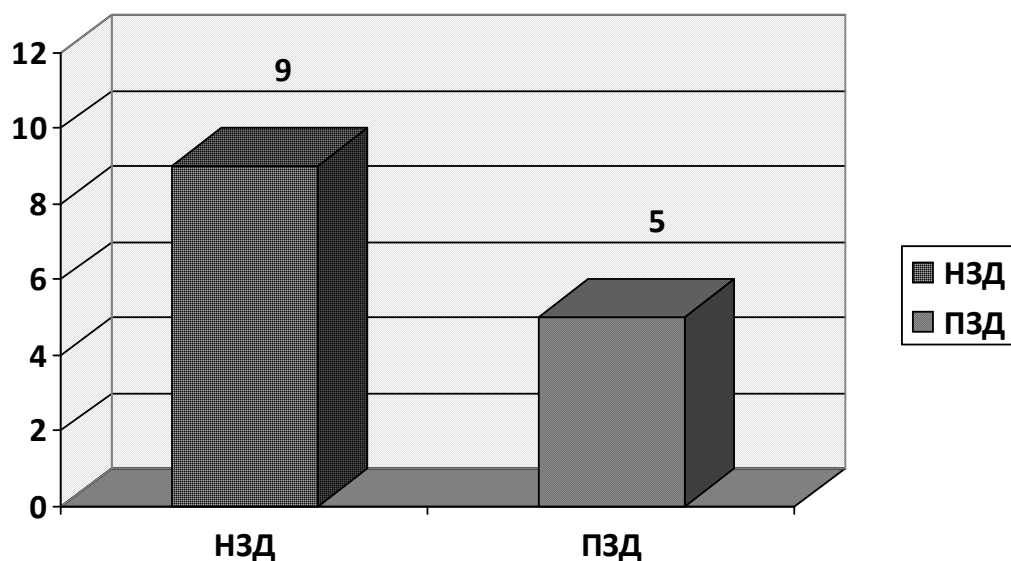
От всички пациенти с налична протеинурия, т.е. диабетна нефропатия, общо 40 на брой, 20 от тях са с новопоявил се захарен диабет след трансплантацията, а 20 са с първичен захарен диабет. Това образно е представено на фигура 14:



Фигура 14. Брой протеинурични пациенти, разпределени по вида на захарния диабет.

Може да се приеме, че пациентите с новопоявил се захарен диабет след трансплантацията имат по-често и по-рано протеинурия, отколкото пациентите с първичен захарен диабет. Поради малкият брой пациенти не могат да се направят сигнификантни изводи, но може да се приеме подобна тенденция в развитието на НЗД.

От всички бъбречно трансплантирани пациенти с по-изразена протеинурия, т.е. $>1\text{г}/24\text{ч}$. общо 14 на брой, 9 от тях са с новопоявил се захарен диабет, а 5 са с първичен захарен диабет. Тези данни са представени образно на фигура 15:



Фигура 15. Брой пациенти с изразена протеинурия $>1\text{г}/24\text{ч.}$, разпределени по вида на захарния диабет.

От резултатите се вижда, че е налице тенденция на новопоявили се захарен диабет след бъбречна трансплантация да води по-често до висока протеинурия в сравнение с първичния захарен диабет. Това зависи изключително много и от времето след бъбречната трансплантация. Необходимо е по-продължително наблюдение, за да се направят значими изводи.

Изводи

Въз основа на направените изследвания и получените резултати могат да се направят следните основни изводи:

1. От получените резултати може да се направи извода, че по-голямата част от бъбречно трансплантираните пациенти със захарен диабет имат протеинурия, т.е. налична диабетна нефропатия, което е свързано с голямата преживяемост на тези пациенти и на трансплантирания бъбрек.
2. Пациентите с новопоявил се захарен диабет след трансплантацията имат по-често и по-рано протеинурия, отколкото пациентите с първичен захарен диабет.
3. Появата на протеинурия при бъбречно трансплантирани пациенти е средно след 8 г., което е по-рано в сравнение с ДН при нетрансплантирани пациенти.

4. ДА СЕ НАПРАВИ КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА НЕФРОПРОТЕКЦИЯ С БЛОКЕРИ НА РААС ПРИ БЪБРЕЧНО ТРАНСПЛАНТИРАНИ СЪС ЗАХАРЕН ДИБЕТ.

При всички трансплантирани бъбреци е доказано развитието на известни промени, които са неизбежни с течение на времето при по-голяма преживяемост. Това важи особено много за трансплантирани пациенти със ЗД. В такива случаи се прилага ренопротективна терапия с блокери на РААС. Ренопротективният ефект на АСЕ инхибиторите и АРБ при нативни бъбреци е доказан през последните години. Това довежда до тяхното широко използване в клиничната практика. Основен патогенетичен момент на бъбречното увреждане е ендотелната активация. Тя може да се иницира по имунен и неимунен механизъм, които са особено характерни за ДН при трансплантиран бъбрек. Налице е активация на адхезионни молекули, цитокини и увреждащи растежни фактори с резултат възпаление, инфилтрация и фиброза. Компенсирането на тези увреждания става чрез хиперфилтрация на неувредените нефрони, активацията на РААС, протеинурия и хипертония, което резултира върху увеличаване на наличните лезии. Блокирането на ангиотензин II (АТ-II) води до намаляване на патологичните промени, свързани с активацията на TGF- β . АТ-II освен, че е вазоконстриктор, има функцията на растежен фактор. Той индуцира колагенов синтез директно и посредством TGF- β . Обобщено клиничното значение на тези открития е, че при ХБЗ на собствени бъбреци АСЕ инхибиторите и АРБ имат възможността да намаляват протеинурията, което е самостоятелен ефект и не се влияе от възможността им да намаляват артериалното налягане.

Цел

Целта на проведените изследвания е да се направи клинична характеристика на нефропротекция с блокери на РААС при бъбречно трансплантирани със захарен диабет.

Материал и методи

В проучването са обхванати 48 бъбречно трансплантирани пациенти със ЗД с разпределение по пол съответно М – 35 и Ж - 13, от които с НЗД – 22 пациенти (45,8%) и 26 пациенти с ПЗД (54,2%).

Доказването на налична диабетна нефропатия е основно с установяване на протеинурия – количествено за 24 часа и/или микроалбуминурия, която се провежда при редовния контрол на трансплантираните пациенти или след изследване на съотношение протеин/креатинин и албумин/креатинин в прясна урина, както и подкрепена с промени по типа диабетна ретинопатия на артериоли при офталмологично изследване.

При характеризирание състоянието на бъбречната функция на пациентите със ЗД се установи, че при 15 души има запазена бъбречна функция, а при 33 има налични различни степени на ХБЗ. При 18 пациенти със захарен диабет има ХБЗ-3 ст., от които 12 са с новопоявил се посттрансплантационен захарен диабет.

Всички трансплантирани пациенти със ЗД провеждат лечение по повод на ДН и/или налична артериална хипертония с АСЕ инхибитор и/или АРБ.

Резултати и обсъждане

При количествено изследване на протеинурията при всички пациенти със захарен диабет се установи, че при 40 души от тях има такава и 8 са без протеинурия. Пациентите без протеинурия са с по-къс период на захарен диабет - под 8 години. При пациентите с протеинурия има наличие на увредена бъбречна функция при различно ниво на намалена гломерулна филтрация - ХБЗ-1,2,3,4 ст. Средното ниво на протеинурията за всички пациенти е $1.95 \pm 0,5$ г/24 ч. – от 0.6 г до 4 г/24 ч.

От всички пациенти с НЗД и протеинурия 9 са с протеинурия над 1,0 г/24ч., 11 са с протеинурия под 1,0 г/24ч и 2 са апротеинурични.

Проучените пациенти са разделени на две групи – група А и група Б. Пациентите в група А (n=26, НЗД - 11 и ПЗД-15) са с протеинурия под 1г/24ч. преди стартиране на лечение с блокери на РААС. Пациентите в група Б (n=14, НЗД - 9, ПЗД - 5) са с протеинурия над 1 г/24 ч. преди стартиране на лечение с блокери на РААС.

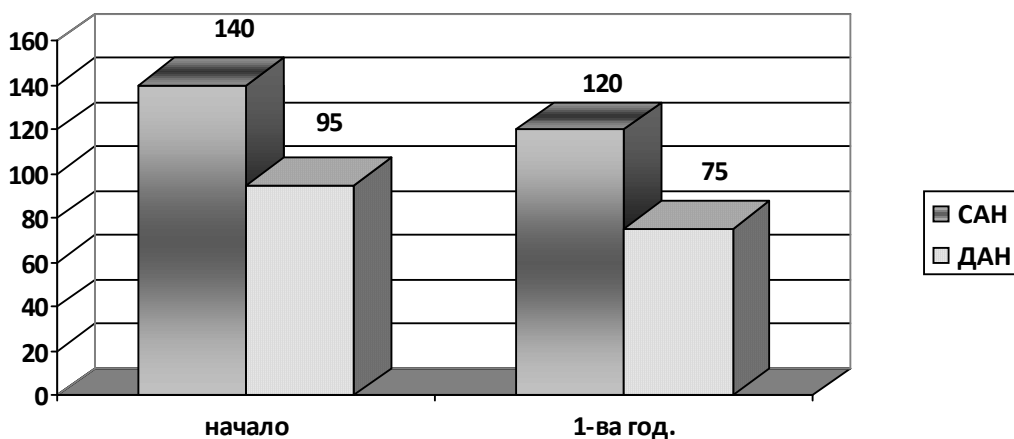
Приложеното лечение с блокери на РААС, както и в комбинация с други антихипертензивни средства според нивото на артериалното налягане има за цел постигане на стойности на АН 135-110/85-70 mmHg.

При двама пациенти не е била налична АХ и блокер на РААС е включен по повод на нискостепенна протеинурия $<0,5$ г/24ч. само като ниска късна вечерна доза АСЕ инхибитор.

По повод на хипертонията са използвани, освен блокери на РААС, още калциеви антагонисти и/или β -блокери и/или адренергични модулатори. Всички пациенти са с имunosупресия, включваща КС, АЗА или ММФ (или МС) и ЦА в комбинации според имunosупресивните протоколи на клиниката, включващи при някои пациенти и СИР.

Всички пациенти са наблюдавани в Клиниката по нефрология и трансплантация. Те са подложени на редовен и щателен контрол и наблюдение, включващо клинични, лабораторни и параклинични методи на изследване за комплексна оценка на бъбречната функция, както и наличните усложнения.

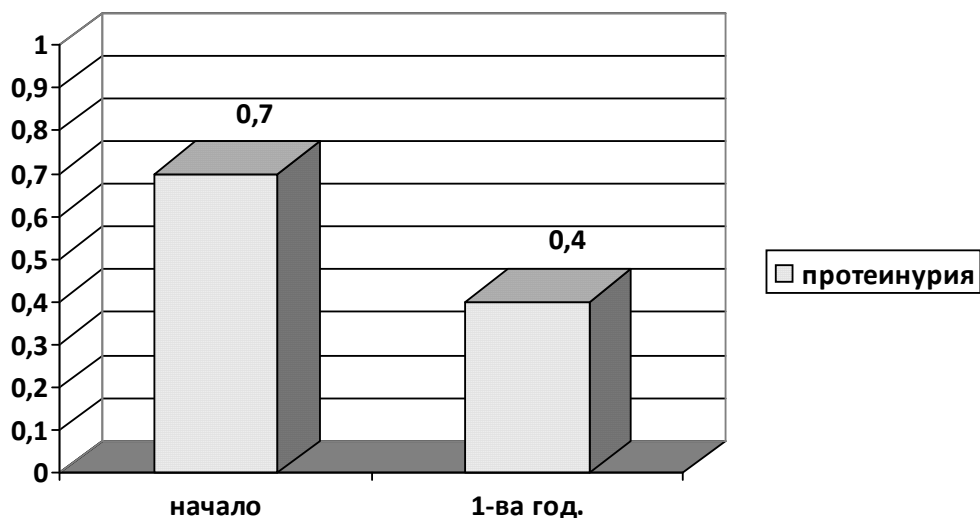
В група А артериалната хипертония остава трайно в таргетните стойности на АН за целия период на наблюдение. Проследяването на артериалната хипертония в група А показва, че АН намалява от 140 (145-135) в началото до 120 (110-130) mmHg за систолното АН и от 95 (105-85) в началото до 75 (85-70) mmHg за диастолното в края на наблюдавания период. Тази промяна се характеризира със статистически достоверна значимост ($p < 0.05$). Практически това означава, че тези пациенти са обхванати добре по отношение оптимизиране на антихипертензивната терапия с оглед постигане на оптимални стойности на артериалното налягане. Тази промяна е представена на фигура 16:



Фигура 16. Промяна на артериалното налягане в група А.

Вероятно подобрението в контрола на АН при тези пациенти е важен фактор за повлияване на протеинурията в посока на нейното намаление. Практически по-голяма значение има обаче блокирането на РААС, тъй като само понижението на наднорменото АН не е достатъчно за повлияване, ако не е постигната ефективна блокада на РААС.

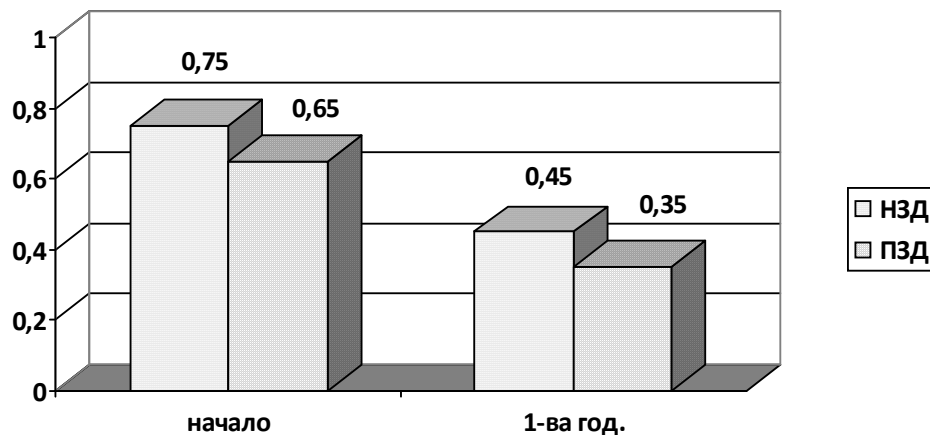
Проследяването на протеинурията в тази група установи, че тя се променя чувствително – статистически значимо понижение от 0.7 ± 0.2 г/24 ч. в началото на наблюдавания период, до 0.4 ± 0.3 г/24 ч. в края на периода ($p < 0.05$). При трима пациенти е постигната апротеинурия. Данните за пациентите с нискостепенна протеинурия и ЗД са представени на фигура 17:



Фигура 17. Промени на протеинурията при пациентите от група А.

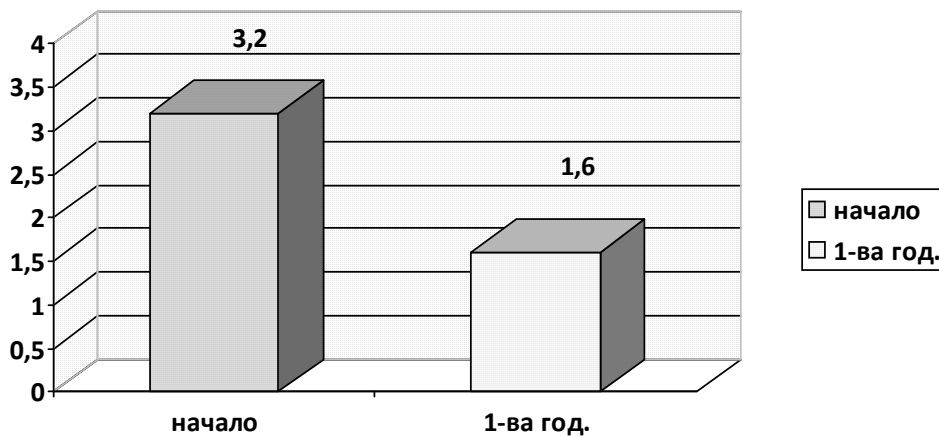
Промяната на протеинурията има статистическа достоверност и доказва ефекта от лечението т.е. блокирането на РААС има благоприятен позитивен ефект върху протеинурията, която я намалява значимо и по този начин резултира върху забавяне на прогресията на диабетната нефропатия.

Намалението на протеинурията в групите на пациентите с НЗД и ПЗД по отделно е еквивалентно и е представено на фигура 18:



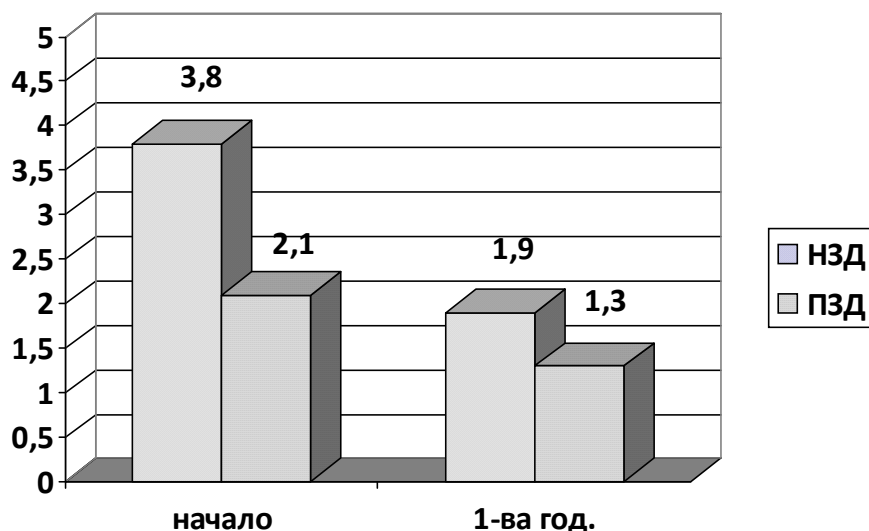
Фигура 18. Промяна на протеинурията при пациентите с НЗД и ПЗД.

Промяната на протеинурията при пациентите с изразена такава т.е. над 1 г/24ч. в група Б се характеризира с това, че тя намалява без да достига по-ниски стойности както при пациентите в група А, независимо от това, че намалението има статистическа достоверност. Практически намалението на протеинурията има за клиничен ефект намаляване на прогресията на бъбречната увреда. Тази промяна е представена образно на фигура 19:



Фигура 19. Промяна на протеинурията в група Б.

Тази статистически значима промяна, изразена с намаление на протеинурията е статистически значима и достоверна за ефекта от лечението чрез блокада на РААС. Това доказва значението на този вид терапия при диабетната нефропатия при бъбречно трансплантирани пациенти. Съществува известна разлика в степента на намаление на протеинурията в двете подгрупи пациенти по вида на диабета – НЗД или ПЗД. Тази разлика е представена на фигура 20:

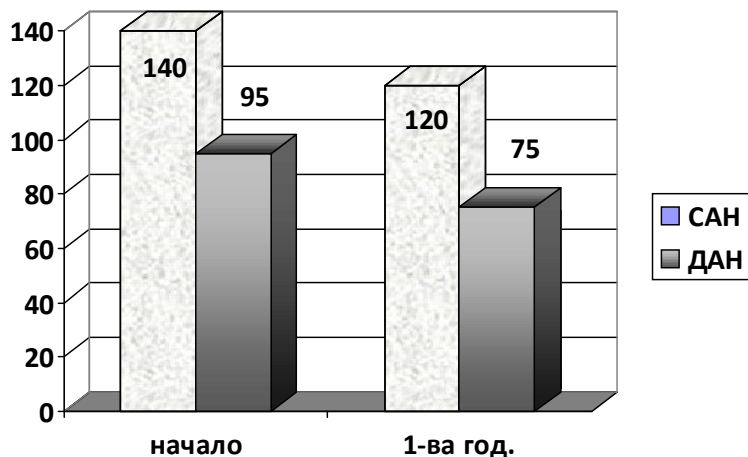


Фигура 20. Промяна на протеинурията при пациентите с НЗД и ПЗД.

При пациентите с новопоявил се захарен диабет има по-високостепенна протеинурия и въпреки, че понижението е значимо, протеинурията в края на първата година остава висока. Намалването на протеинурията резултира върху забавяне прогресията на ХБЗ.

При пациентите с ПЗД протеинурията в началото е по-ниска от тази при пациентите с НЗД и се понижава до по-ниски стойности на първата година. Това определя по-добрия ход на диабетната нефропатия при пациентите с ПЗД.

При пациентите от група В артериалната хипертония е добре повлияна от антихипертензивната терапия, включваща АСЕ инхибитори и АРБ и остава стабилна за целият период на наблюдение. Резултатите показват, че АН намалява от 140 (145-135) mmHg в началото, до 120 (110-130) mmHg в края на наблюдавания период за систолното АН и от 95 (105-85) mmHg в началото, до 75 (85-70) mmHg в края на наблюдавания период за диастолното налягане. Тази промяна е представена на фигура 21:



Фигура 21. Промяна в АН в група Б.

В група Б е налице оптимално стабилизиране на АН както при група А, но въпреки това протеинурията не намалява до оптимални стойности както в група А. Това потвърждава, че намаляването на АН до таргетни стойности не е достатъчно за постигане на оптимален ефект по отношение на протеинурията и, че РААС блокадата е таргетната цел, която трябва да се постигне с цел оптимално повлияние на протеинурията.

Изводи

Въз основа на представените резултати от това проучване могат да се направят следните основни изводи:

1. Получените резултати от направените за първи път у нас изследвания показват, че приложението на инхибитори на РААС за лечение на диабетна нефропатия при бъбречно трансплантирани пациенти води до статистически значимо намаляване на протеинурията, когато тя е нискостепенна - под 1 г/24 ч.
 2. При наличие на по-висока протеинурия, т.е. над 1 г/24 ч., блокерите на РААС статистически достоверно намаляват протеинурията без да се достига трайно намаление под 1г/24ч.
 3. Установеният ефект върху протеинурията доказва ренопротективния ефект на блокерите на РААС и води до забавяне прогресията на диабетната нефропатия при бъбречно трансплантираните пациенти.
5. *ДА СЕ НАПРАВИ КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА НОВИ ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЛИЯВАНЕ НА СЪДОВИТЕ ПРОМЕНИ ПРИ ДИАБЕТНА НЕФРОПАТИЯ.*

През последните години се говори за епидемия от диабет, особено тип 2 в световен мащаб. СЗО оценява броя на болните със захарен диабет приблизително на 150 милиона през 2000 г. и прогнозира двойно увеличение за 2025 г. Причините са свързани със заседналият начин на живот, свръхконсумацията на мазнини и захарни изделия и застаряването на населението. Предиспозицията към захарен диабет основно се определя от нивото на хипергликемия, което води до риск от микроваскуларни нарушения и засягане на всички органи и системи: очи – ретинопатия; бъбреци – нефропатия; крайници – полиневропатия; сърдечно-съдова система; сърдечно-мозъчна и периферна съдова болест. По-вече от 30% от пациентите с диабет са засегнати от диабетна ретинопатия. Тя е сериозно и застрашаващо зрението усложнение на диабета и водеща причина за слепота сред хората в трудоспособна възраст в цял свят. Диабетна нефропатия се установява в 20-40% от пациентите с диабет. Тя е главна водеща причина за развитието на крайния стадий на бъбречно заболяване (38% причина за ХБЗ в развитите страни). Бъбречната нефропатия се наблюдава предимно при пациенти с диабет тип 2 - до около 40%. Диабетната нефропатия е водеща причина за развитие на бъбречна недостатъчност (ХБЗ-5 ст.) и за започване на диализно лечение. Обикновено клиничната и изява започва около 10 и

повече години след началото на захарния диабет, което не винаги съвпада с поставяне на диагнозата захарен диабет. Характеризира се с появата на микроалбуминурия. Първоначално започва с излъчване на по-малки белтъци, а на по-късен етап през бъбречния филтър минават по-големи белтъчни молекули. По-късно се появяват отоци от нефротичен тип, хипертония, наблюдава се и съпътстваща ретинопатия и/или полиневропатия и прогресивна загуба на бъбречната функция. Едни от установените вече рискови фактори за микроалбуминурия са високо артериално налягане, дислипидемия, тютюнопушене и голяма продължителност на диабета. Скрининг за микроалбуминурия при пациенти с диабет тип 2 се прави при поставянето на диагнозата, след което веднъж годишно. Микроалбуминурия се наблюдава по-рядко при пациенти с диабет тип 1, скринингът при тях започва след 5-годишна давност на заболяването, след което веднъж годишно. Диабетната ретинопатия и нефропатия включват задебеляване на базалната мембрана и мускулните слоеве и повишаване на пермеабилитета на съдовата стена, основно артериоли. Една възможност за терапевтично повлияване на диабетната микроангиопатия, вкл. нефропатията е приложението на Calcium dobesilate. Той действа по няколко механизма върху микроваскуларните усложнения на диабета.

Върху съдовата стена действа чрез понижаване на вазоактивните субстанции: серотонин, брадикинин и хистамин, водещи до повишен съдов пермеабилитет; ендотелин -1 имащ вазоконстрикторно действие; свободни радикали – пероксидни и хидроксилни аниони, увреждащи съдови ендотел. Понижава ендотелемията, свързана с увреждане на ендотела. Повишава NO, който регулира съдовия пермеабилитет и тромбоцитната адхезия. Намалява удебеляването на базалната мембрана и проникването на колаген в нея. Действието му върху кръвта е на ниво на тромбоцити: намалява агрегацията и тромбогенността, свързани с повишен риск от тромбоза; намалява TXA₂ (тромбоксан A₂) в серума, β-TG (β-тромбоглобулин) в плазмата и PAF (тромбоцит-агрегиращ фактор), кои-то са свързани с тромбоцитната агрегация в следствие на което тя намалява; повишава cAMP (цикличен аденозин монофосфат) в тромбоцитите с резултат активиране на аденилатциклаза; понижава ADP (аденозиндифосфат) в тромбоцитите, който е медиатор при формиране на тромб (хемостатична запушалка при хемостаза), повишава t-PA (тъканен плазминоген-активатор), който активира фибринолизата и всичко това води до намаляване на тромбогенността.

Calcium dobesilate действа и върху кръвните елементи:

Еритроцити:

Намалява агрегацията и вискозитета - повишения вискозитет на кръвта променя заряда на мембраната и води до тромбогенност. Повишава флексибилността, което има значение при запушвания и стеснения.

Плазма:

Намалява синтеза на простагландини, които стимулират тромбоцитна агрегация, намалява вискозитета, нивото на фибриноген и на глобулини, водещо до намалена тромбогенност.

Лимфна система:

Повишава абсорбция на течност и молекули от интерстициалните пространства при оток, повишава пулсиращото движение на лимфните съдове при контракция на лимфните възли и ускорява лимфния ток, повишава лимфния ток на ниво при ductus thoracicus и така подобрява лимфостазата.

Calcium dobesilate има противовъзпалителен и антиоксидантен ефект, възстановява ендотелно обусловената вазодилатация, подобрява кръвотока и тромботичния статус.

Има проучвания, при които се установява, че екскрецията на албумин в урината сигнификантно намалява при лечение с калциев добезилат.

В друго проучване се сравнява ефекта на Calcium dobesilate с АСЕ-инхибитори (периндоприл) и се доказва, че ефектът на Calcium dobesilate върху протеинурията при диабетна нефропатия е сравним с този на АСЕ инхибиторите ($p < 0,01$).

Други проучвания демонстрират, че Calcium dobesilate допълва клиничните ползи от АСЕ инхибиторите, чрез различен механизъм на действие от този на АСЕ инхибиторите при диабетната нефропатия. В друго проучване са обследвани 66 пациенти с ранна диабетна нефропатия разделени на група с приложено лечение Calcium Dobesilate + Benazepril ($n=33$) и контролна група на лечение само с Benazepril. На пациентите в проучваната група е даден Benazepril 10 mg дневно комбиниран с Calcium Dobesilate 500mg 3 пъти дневно. Продължителността на лечението е 3 месеца. Резултатът е категорично и статистически по-добър при комбинираното лечение в проучваната група.

Подобни наблюдения и проучване в популацията на бъбречно трансплантираните пациенти с диабетна нефропатия не е осъществявано.

Цел

Целта на проучването е да се определи ефекта от приложението на Calcium dobesilate при повлияването на протеинурията при бъбречно трансплантирани пациенти със захарен диабет и диабетна нефропатия.

Материал

Обследвани са 26 пациенти с бъбречна трансплантация и основно заболяване захарен диабет, диабетна нефропатия и протеинурия. Основните характеристики за тях са дадени на таблица 4:

Таблица 4. Основни данни на обследваните бъбречно трансплантирани пациенти.

брой	М:Ж	Възраст (г)	лечение на захарен диабет	доза на лечение с Calcium dobesilate	продължителност на лечението с Calcium dobesilate
26	1,2:1	40±9	Инсулин или орални средства	3x500 мг дневно	>3 месеца

Calcium dobesilate е синтетичен продукт, който оказва влияние върху няколко от ключовите патофизиологични фактори на диабетната микроангиопатия: капилярен пермеабилитет, кръвен вискозитет и тромбоцитна хиперактивация. Той има действие на три нива: капиляри, кръв и лимфа. Приема се в доза 500 мг три пъти дневно, има чернодробна и бъбречна елиминация по 50%.

Пациентите са с първичен захарен диабет или новопоявил се след бъбречната трансплантация диабет с налична диабетна нефропатия. Пациентите с диабет са и с налична протеинурия – нискостепенна, т.е. под 2 г/24ч.

Методи

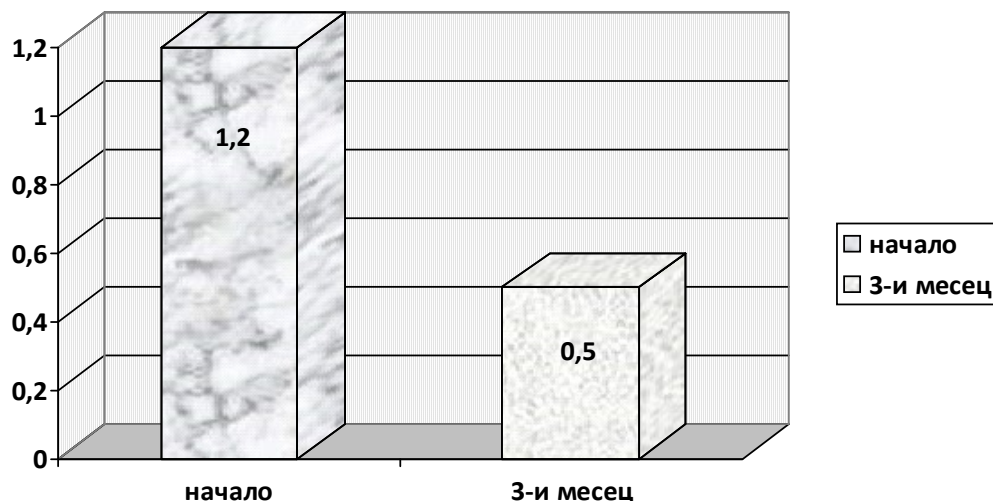
Основни моменти в наблюдението са определяне на 24ч. протеинурия, бъбречна функция, наличие на диабетна ретинопатия.

Основни лабораторни изследвания са кръвна картина, кръвна захар, серумен креатинин, урея, изчислена гломерулна филтрация по MDRD, чернодробни ензими, холестерол, 3-глицериди, пикочна киселина, прясна урина (общо и седимент), протеинурия – количествено за 24 ч., микробиология на урина.

Наблюдаваните пациенти са имали контролирана хипертония в границите на таргетни нива със съответните антихипертензивни средства.

Резултатите по отношение на промените на протеинурията, определена количествено за 24 часа преди започване на лечение с Calcium dobesilate и след 3-месечен период на лечение и наблюдение е представена на фигура 22:

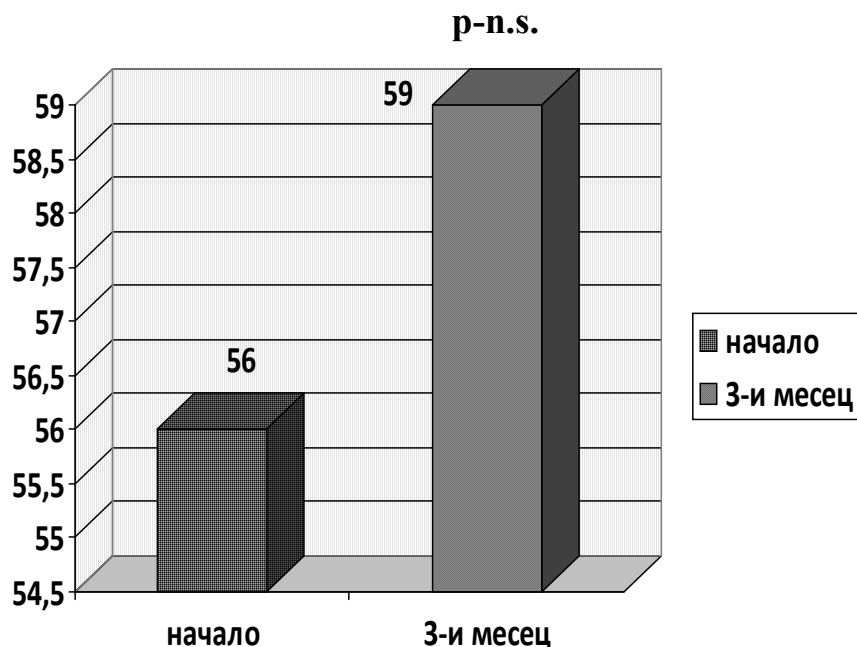
P<0,01



Фигура 22. Промени в нивото на протеинурия преди лечението и след 3-я месец от лечението.

Промяната в нивото на 24-часовата протеинурия преди започването на лечението и след 3-месечно лечение има значителен ефект със статистически достоверно намаление, доказващо ефективността на лечението с Calcium dobesilate при бъбречно трансплантирани пациенти с диабетна нефропатия. Този резултат може да бъде свързан с по-бавно развитие на диабетната нефропатия, т.е. забавяне на нейната прогресия. Това е основна цел при терапията на диабетната нефропатия, т.е. целта е постигната.

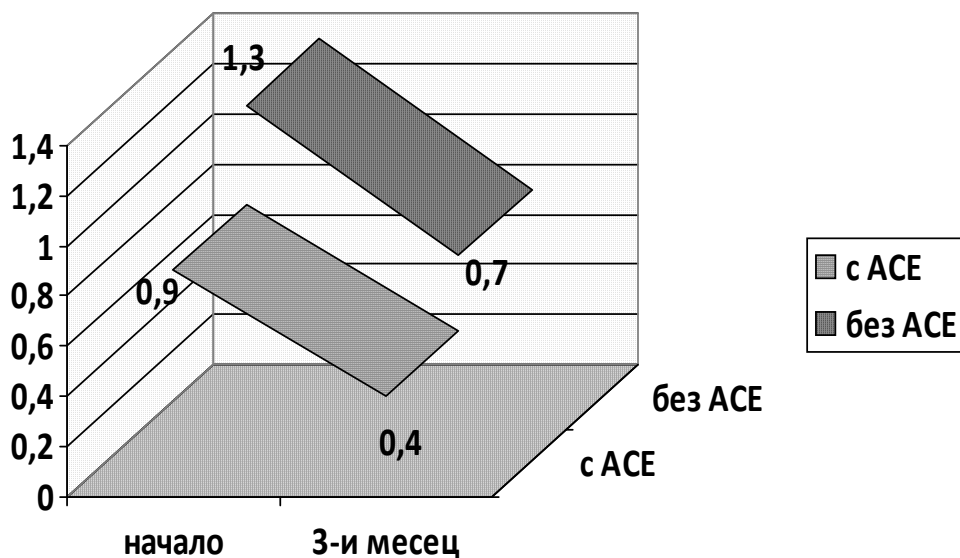
Промяната в нивото на гломерулната филтрация е показана в фигура 23:



Фигура 23. Промяна в нивото на ГФ преди лечението и след 3-я месец от него.

Промяната в гломерулната филтрация преди лечението и след третия месец от лечението с Calcium dobesilate показва промяна към повишение, т.е. подобрене, което обаче няма статистическа достоверност. Въпреки това този резултат показва тенденция към подобряване или най-малко стабилизиране на бъбречната функция, т.е. без наличие на прогресия на бъбречната увреда при наличието на диабетна нефропатия. Този резултат е в подкрепа на данните от намаляването на протеинурията при лечение с Calcium dobesilate.

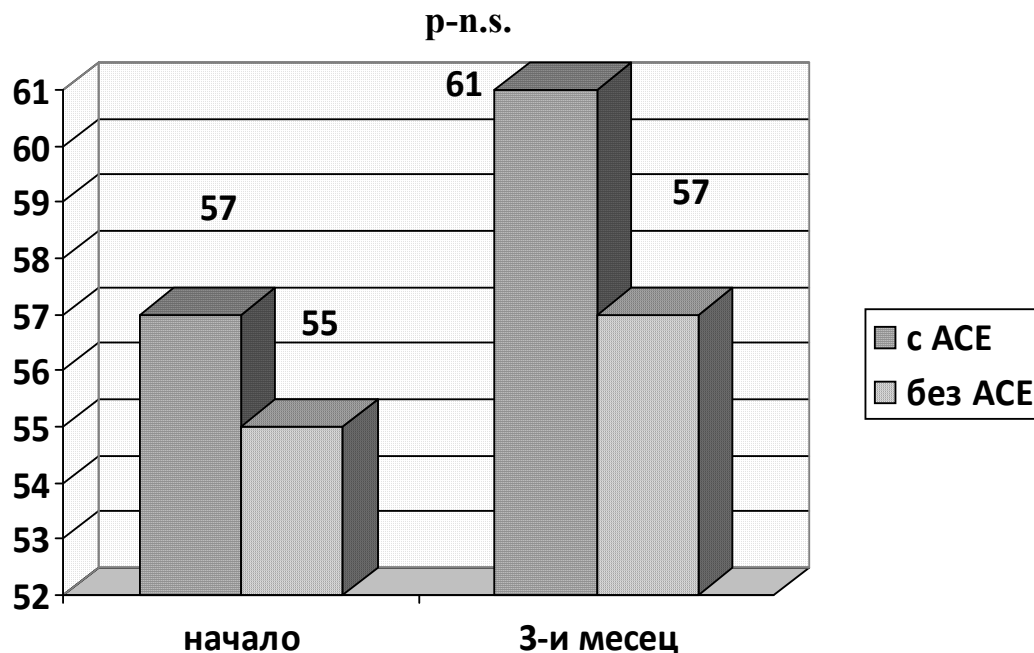
Важна характеристика на пациентите от проучваната група е налична артериална хипертония, която е контролирана в таргетни стойности за систолно и диастолно артериално налягане със съответните антихипертензивни средства. Наблюдаваната група пациенти със захарен диабет са разделени на две групи в зависимост от това дали антихипертензивното лечение включва АСЕ инхибитор или е без АСЕ инхибиция. Двете групи включват съответно 16 диабетици с АСЕ инхибитор и 10 без АСЕ инхибиция. Проследени са протеинурията и гломерулната филтрация в двете подгрупи и е направена съответната сравнителна характеристика. Промяната в нивото на протеинурията в двете групи е представена в фигура 24:



Фигура 24. Промяна в протеинурията в групите с и без АСЕ инхибитор в антихипертензивната терапия.

И в двата случая протеинурията има статистическа достоверност на намаляване на 3-я месец от лечението с Calcium dobesilate. При групата на лечение с АСЕ инхибитор протеинурията е по-нискостепенна и редукцията е по-изразена в сравнение с протеинурията в групата с антихипертензивна без АСЕ инхибитор. Разликата има статистическа значимост – $p < 0,05$. Това доказва значимостта на блокиране на РААС при диабетна нефропатия и налична протеинурия. Най-вероятно добавянето на Calcium dobesilate в лечението на диабетната нефропатия има допълнително действие към това на АСЕ инхибитора и протеинурията се повлиява по-изразено в съответната група.

Промяната в гломерулната филтрация в двете подгрупи е представена на фигура 25:



Фигура 25. Промяна в гломерулната филтрация в двете подгрупи.

Промяната в нивото на гломерулната филтрация е в посока на подобрение без да има статистическа достоверност. Това подкрепя намалението на протеинурията като израз на стабилизиране на бъбречната функция, свързано с приложеното лечение с Calcium dobesilate, включително с антихипертензивно лечение с ACE инхибитор. В подгрупата на лечение с Calcium dobesilate и ACE инхибитор са налице по-добри резултати, особено по отношение на протеинурията. Това доказва значимостта на тази комбинираната терапия при лечението на диабетната нефропатия.

Намаляването на протеинурията при диабетна нефропатия е предиктор за по-дълга преживяемост на бъбречния трансплантат и по-добри резултати по отношение на сърдечно-съдови заболявания. Практически това е целта при лечението на бъбречно трансплантирани пациенти с първично заболяване захарен диабет.

Изводи

От направените проучвания и получените резултати можем да направим следните основни изводи:

1. Лечението с Calcium dobesilate при бъбречно трансплантирани пациенти с диабетна нефропатия и нискостепенна протеинурия води до сигнификантно намаление на протеинурията.
2. При бъбречно трансплантирани пациенти лечението с Calcium dobesilate по повод на диабетна нефропатия води до стабилизиране на бъбречната функция и тенденция за нейното подобрение.
3. При лечение на бъбречно трансплантирани пациенти с диабетна нефропатия с Calcium dobesilate, прибавянето към терапията на ACE

инхибитор води до по-изразено редуциране на протеинурията и повишение на гломерулната филтрация, в сравнение със пациенти на антихипертензивно лечение без АСЕ инхибитор. Тази комбинация може да се използва като по-ефективна при лечението на диабетна нефропатия с нискостепенна протеинурия.

ИЗВОДИ

Основните изводи на дисертационния труд са систематизирани обобщено по следният начин:

1. При обследване на цялата популация на бъбречно трансплантираните пациенти у нас е установената честота на затлъстяване 15,4%. Тя е съпоставима с данните от публикации на други трансплантационни центрове. Установена е висока честота на наднормено телесно тегло в проучваната група - 36,9%, т.е. над една трета от пациентите. Общата честота на пациентите със затлъстяване и с наднормено телесно тегло е много висока - 52,3%, т.е. при над половината от пациентите. Този резултат определя бъбречно трансплантираните пациенти като рискова група пациенти.
2. При използване на имunosупресивни протоколи без приложение на кортикостероиди, се установява значимо по-ниска честота на пациенти със затлъстяване, в сравнение с честотата в общата популация на бъбречно трансплантираните пациенти, което доказва значимостта на кортикостероидите за увеличаване на телесното тегло, т.е. затлъстяване.
3. Установи се наличие на хипертриглицеридемия при 24% и хиперхолестеролемия при 20%, и значима корелация на тези показатели с повишеното телесно тегло – съответно $r=0.5$ и $r=0.6$. Честотата на общата дислипидемия е висока – 38%, което потвърждава високия риск на проучените пациенти по отношение на сърдечно-съдови усложнения.
4. Резултатите от проведените проучвания установиха тенденция към по-малка честота на трансплантирани пациенти със затлъстяване и с ХБЗ-1ст. и тенденция към по-висока честота на трансплантирани пациенти със затлъстяване и с ХБЗ-4ст., в сравнение с честотата при бъбречно трансплантирани пациенти без затлъстяване. Това доказва, че затлъстяването има ефект върху ускоряване прогресията на ХБЗ.
5. Захарният диабет при бъбречно трансплантираните пациенти има честота – 9,2%, която е по-висока от тази в общата човешка популация в нашата страна. Това подкрепя водещата етиологична роля на захарния диабет за развитието на ХБЗ.
6. Развитието на новопоявил се посттрансплантационен захарен диабет е статистически достоверно свързано с рискови фактори като възраст на пациента над 45г., имunosупресивна терапия с кортикостероиди, наличие на хроничен хепатит тип “С”. Новопоявилият се посттрансплантационен захарен диабет се комбинира много често със значими усложнения – артериална хипертония (95%), сърдечно-съдови заболявания (50%), което предопределя неговата бърза прогресия.
7. При популацията на бъбречно трансплантираните пациенти със захарен диабет има тенденция към по-висока честота на остри реакции на отхвърляне, в сравнение с популацията на трансплантирани пациенти без захарен диабет.

8. По-голямата част от бъбречно трансплантираните пациенти със захарен диабет имат протеинурия, т.е. налична диабетна нефропатия, което е свързано с голямата преживяемост на тези пациенти и на трансплантирания бъбрек. Пациентите с новопоявил се захарен диабет след трансплантацията развиват по-често и по-рано протеинурия, отколкото пациентите с първичен захарен диабет.
9. Появата на протеинурия при бъбречно трансплантираните пациенти е средно след 8 г., което е по-рано в сравнение с ДН при нетрансплантирани пациенти. Това определя по-бързото прогресиране на диабетните промени при бъбречно трансплантирани пациенти в сравнение с нетрансплантираните.
10. Приложението на инхибитори на РААС за лечение на диабетна нефропатия при бъбречно трансплантирани пациенти води до статистически значимо намаляване на протеинурията, когато тя е нискостепенна - под 1 г/24 ч. При наличие на по-висока протеинурия, т.е. над 1 г/24 ч., блокерите на РААС статистически достоверно намаляват протеинурията без да се достига трайно намаление под 1г/24ч. Установеният ефект върху протеинурията доказва ренопротективния ефект на блокерите на РААС и води до забавяне прогресията на диабетната нефропатия при бъбречно трансплантираните пациенти.
11. Лечението с Calcium dobesilate при бъбречно трансплантирани пациенти с диабетна нефропатия и нискостепенна протеинурия води до сигнификантно намаление на протеинурията. При бъбречно трансплантирани пациенти лечението с Calcium dobesilate по повод на диабетна нефропатия, води до стабилизиране на бъбречната функция и тенденция за нейното подобрене, т.е. забавяне на прогресията ѝ. Прибавянето към терапията на ACE инхибитор води до по-изразено редуциране на протеинурията и повишение на гломерулната филтрация, в сравнение с пациенти на антихипертензивно лечение без ACE инхибитор. Тази комбинация може да се използва като по-ефективна при лечението на диабетната нефропатия с нискостепенна протеинурия.

ПРИНОСИ

1. За първи път у нас се прави пълна характеристика на захарния диабет при цялата популация на бъбречно трансплантираните пациенти у нас. В резултат на тази характеристика бъбречно трансплантираните пациенти са доказана високо рискова група по отношение на много изследвани параметри.
2. За първи път у нас е изследвана честотата на затлъстяване при цялата популация на бъбречно трансплантирани - 15,4%, както и определена честота на наднорменото телесно - 36,9%. Така е определена общата честота на пациентите със затлъстяване и с наднормено телесно тегло - много висока - 52,3%, т.е. при над половината от пациентите. Установи се наличие на хипертриглицеридемия при 24% и хиперхолестеролемия при 20% и значима корелация на тези показатели с повишеното телесно тегло – съответно $r=0.5$ и $r=0.6$. Честотата на общата дислипидемия е висока – 38%, което потвърждава високия риск на проучените пациенти по отношение на сърдечно-съдови усложнения. Тези резултати определят бъбречно трансплантирани пациенти като рискова група пациенти.
3. При използване на имunosупресивни протоколи при бъбречно трансплантираните пациенти без приложение на кортикостероиди се установява значимо по-ниска честота на пациенти със затлъстяване в сравнение с честотата в общата популация на бъбречно трансплантираните пациенти, което доказва значимостта на кортикостероидите за увеличаване на телесното тегло, т.е. затлъстяване. Това дава основание да се търси подход в имunosупресията за минимизиране на кортикостероидното лечение с цел намаляване на риска при тази популация пациенти.
4. За първи път у нас са проведените проучвания при бъбречно трансплантирани пациенти със захарен диабет, резултатите от които установиха тенденция към по-малка честота на трансплантирани пациенти със затлъстяване и с ХБЗ-1ст., и тенденция към по-висока честота на трансплантирани пациенти със затлъстяване и с ХБЗ-4ст., в сравнение с честотата при бъбречно трансплантирани пациенти без затлъстяване. Това допълнително доказва, че затлъстяването при бъбречно трансплантираните пациенти има ефект върху ускоряване прогресията на ХБЗ.
5. За първи път у нас е проучена честотата на захарния диабет при цялата популация бъбречно трансплантираните пациенти у нас – 9,2%, която е по-висока от тази в общата човешка популация в нашата страна. Това подкрепя водещата етиологична роля на захарния диабет за развитието на ХБЗ. Направените проучвания в популацията на бъбречно трансплантирани пациенти със захарен диабет доказа, че развитието на новопоявил се посттрансплантационен захарен диабет е статистически достоверно свързано с рискови фактори като възраст на пациента над 45г., имunosупресивна терапия с кортикостероиди,

наличие на хроничен хепатит тип “С”. Установи се още, че новопоявеният се посттрансплантационен захарен диабет се комбинира много често със значими усложнения – артериална хипертония в 95%, сърдечно-съдови заболявания в 50%, които усложнения предопределят неговата по-бърза прогресия в сравнение с диабета при нетрансплантирани пациенти.

6. За първи път у нас са направени проучвания в популацията на бъбречно трансплантираните пациенти със захарен диабет върху честотата на остри реакции на отхвърляне и се установи, че има тенденция към по-висока честота на остри реакции на отхвърляне в сравнение с популацията на трансплантирани пациенти без захарен диабет. Това подкрепя извода, че тези пациенти са рискова група.
7. За първи път у нас се направиха проучвания и се установи, че по-голямата част от бъбречно трансплантираните пациенти със захарен диабет имат протеинурия, т.е. налична диабетна нефропатия, което е свързано с голямата преживяемост на тези пациенти и на трансплантирания бъбрек. Пациентите с новопоявил се захарен диабет след трансплантацията имат по-често и по-рано протеинурия, отколкото пациентите с първичен захарен диабет. Появата на протеинурия при бъбречно трансплантираните пациенти е средно след 8 г., което е по-рано в сравнение с ДН при нетрансплантирани пациенти. Това определя по-бързото прогресиране на диабетните промени при бъбречно трансплантирани пациенти в сравнение с нетрансплантираните. По-ранната прогресия към диабетна нефропатия определя тази популация като по-рискова в сравнение с останалата популация на бъбречно трансплантираните без захарен диабет.
8. За първи път у нас са направени проучвания и се доказва, че приложението на инхибитори на РААС за лечение на диабетна нефропатия при бъбречно трансплантирани пациенти води до статистически значимо намаляване на протеинурията, когато тя е нискостепенна - под 1 г/24 ч. При наличие на по-висока протеинурия, т.е. над 1 г/24 ч., блокерите на РААС статистически достоверно намаляват протеинурията без да се достига трайно намаление под 1г/24ч. Установеният ефект върху протеинурията доказва ренопротективния ефект на блокерите на РААС, което води до забавяне прогресията на диабетната нефропатия при бъбречно трансплантираните пациенти.
9. За първи път у нас се проведе лечение с Calcium dobesilate при бъбречно трансплантирани пациенти с диабетна нефропатия и нискостепенна протеинурия и се доказва, че това лечение води до сигнификантно намаление на протеинурията. По този начин се доказва, че при бъбречно трансплантирани пациенти лечението с Calcium dobesilate по повод на диабетна нефропатия води до стабилизиране на бъбречната функция и постигане на тенденция за нейното подобрене, т.е. забавяне на прогресията ѝ.
10. За първи път у нас се доказва, че при лечение на бъбречно трансплантирани пациенти с диабетна нефропатия с Calcium dobesilate,

прибавянето към терапията на ACE инхибитор, води до по-изразено редуциране на протеинурията и повишение на гломерулната филтрация, в сравнение с пациенти на антихипертензивно лечение без ACE инхибитор. Тази комбинация може да се използва като по-ефективна при лечението на диабетната нефропатия с нискостепенна протеинурия, с цел забавяне на прогресията на диабетната нефропатия при тази група пациенти.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМАТА

1. Vera Stamenova, Maya Petrova, Tanya Metodieva, Borelli Zlatkov, Jean Filipov, Martin Lubih, Emil Paskalev. Proteinuria, ACE inhibitor or angiotensin II receptor blocker and survival in kidney transplant recipients in Bulgaria. International Journal of Current Research, 2017, 9(02), 47060-47072.
2. Т. Методиева, Б. Златков, Ж. Филипов, М. Петрова, М. Ортова, Л. Христова, М. Димитров, Е. Паскалев. Характеристика на наднорменото телесно тегло и захарния диабет при бъбречнотрансплантирани пациенти. Нефрология, диализа и трансплантация, год.23, бр.1, 2017г., стр. 33 – 43.
3. М. Петрова, Т. Методиева, Ж. Филипов, Б. Златков, В. Стаменова, Л. Христова, М. Лубих, М. Ортова, М. Димитров, М. Мемедовска, Е. Паскалев. Значимост на различните имunosупресивни комбинации за честотата на острите реакции на отхвърляне. Нефрология, диализа и трансплантация, год.23, бр.1, 2017г., стр.31-39.