



СРПСКИ АРХИВ

ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ГОДИШТЕ 130.

СЕПТЕМБАР-ОКТОБАР 2002.

СВЕСКА 9-10

САДРЖАЈ

РАДОВИ

Марија Недељковић, Бранко Петровић, Драган Ђурић
МАТЕМАТИЧКИ МОДЕЛ У ПРЕДИКЦИЈИ
УТИЦАЈА ХИПЕРЛИПИДЕМИЈЕ НА ДЕ-
БЉИНУ КОМПЛЕКСА ИНТИМОМЕ-
ДИЈЕ ЗИДА КАРОТИДНИХ АРТЕРИЈА
КАО ПОКАЗАТЕЉА АТЕРОСКЛЕРОЗЕ ... 301

Ирис Пејчић, Амира Пецо-Антић, Мирјана Костић
ПРОЦЕНА РЕПРЕЗЕНТАБИЛНОСТИ
ПРИТИСАКА КРВИ ИЗМЕРЕНИХ
КОД ДЕЦЕ НА ХЕМОДИЈАЛИЗИ ... 306

САОПШТЕЊА

Јездимир Зоговић
ЕКСТРАКОРПОРАЛНА ЛИТОТРИПСИЈА
УДАРНИМ ТАЛАСИМА У МОКРАЋНИМ
ОРГАНИМА КОД БОЛЕСНИКА
С ЈЕДНИМ БУБРЕГОМ ... 312

Небојша Деспотовић, Михајло Здравковић
ПОЛИВАСКУЛАРНА БОЛЕСТ
У КЛИНИЧКОЈ ПРАКСИ ... 316

ПРИКАЗИ

Радоје Чоловић, Никица Грубор, Наташа Чоловић,
Љиљана Ивић
АБДОМЕНСКА ТРУДНОЋА С ПЛАЦЕН-
ТОМ НА СЛЕЗИНИ ОСТАВЉЕНОМ
IN SITU КОЈА ЈЕ ДОВЕЛА ДО
СУПФРЕНИЧНОГ АПСЦЕСА ... 320

Радован Богдановић, Милош Кузмановић,
Јасмина Марковић-Липковски, Милош Огњановић,
Драган Мићић, Ивица Станковић, Наташа Стајић,
Весна Николић, Гордана Буњевачки
КОРТИКОСТЕРОИД-СЕНЗИТИВНИ
НЕФРОТСКИ СИНДРОМ КОД ДЕЦЕ СА
СИНДРОМОМ МИЈЕЛОДИСПЛАЗИЈЕ ... 323

Радоје Чоловић, Никица Грубор, Сергеј Зоговић,
Велимир Марковић
ОПСТРУКЦИЈА ДУОДЕНУМА УСЛЕД
ХРОНИЧНОГ ПАНКРЕАТИТИСА ... 329

ПРЕГЛЕДИ

Гордана Ивковић-Крстић, Јасмина Љаљевић
АЛЕРГИЈСКА БРОНХОПУЛМОНАЛНА
АСПЕРГИЛОЗА ... 332

Ђорђе Радак, Зоран Ранчић, Драган Стојановић
АСИМПТОМСКА КАРОТИДНА
БОЛЕСТ – РАНО ОТКРИВАЊЕ ... 336

Ана Митровић, Томислав Јовановић
СУПЛЕМЕНТАЦИЈА МАГНЕЗИЈУМА
У ТРУДНОЋИ И ЛАКТАЦИЈИ ... 342

Јасмина Младеновић, Ненад Боројевић, Јелена Шашић
УЛОГА ПОСТОПЕРАЦИОНЕ
ЗРАЧНЕ ТЕРАПИЈЕ У ЛЕЧЕЊУ
РАНОГ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ ... 345

ИСТОРИЈА МЕДИЦИНЕ

Јелена Јовановић-Симић, Будимир Павловић
О ДОКТОРУ СВЕТИСЛАВУ СП.
БАЃАКТАРОВИЋУ
– ПОСЛЕ ТРИДЕСЕТ ГОДИНА ... 351

Жарко Вуковић
ПРЕ СТО ГОДИНА ОСНОВАНО ЈЕ
ДРУШТВО ЗА ЧУВАЊЕ НАРОДНОГ
ЗДРАВЉА ... 354

SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE • JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY

Штампање ове свеске помогло је Министарство здравља Републике Србије

Београд, Југославија



СРПСКИ АРХИВ

ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ГОДИШТЕ 130.

СЕПТЕМБАР-ОКТОБАР 2002.

СВЕСКА 9-10

ARCHIVUM SERBICUM

PRO UNIVERSA SCIENTIA ET ARTE

MEDICA RECIPIENDA

editum

A SOCIETATE MEDICORUM SERBICORUM

BELGRADENSIS

curante

eiusdem societatis sodali secretario

Professore Dre VLADANO GJORGJEVIĆ.

LIBER PRIMUS.

BELGRADI,

in typographia principatus Serbici

1874.

Факсимил текста на првој страници прве свеске часописа,
објављене две године после оснивања часописа

УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

Главни и одговорни уредник:

Владимир Славковић

Заменик главног и одговорног уредника:

Љубица Божиновић

Секретар:

Славица Жижић-Борјановић

Чланови:

Мирјана Атанацковић, Жарко Вуковић, Слободан
Голубовић, Никола Грујић, Слободан Додић, Васи-
лије Дреџун, Александар Дујић, Љубица Ђукановић,
Надежда Јеличић, Татјана Ивковић-Лазар, Теодор
Ковач, Коста Костић, Стеван Литвињенко, Душан
Манојловић, Рајко Милошевић, Атанасије Марко-
вић, Петар Милутиновић, Будимир Павловић,
Иван Попов, Мирослава Првулов, Слободан Радма-
новић, Душан Ристановић, Зоран Роловић, Миодраг
Симоновић, Бојан Стојнић, Радмило Томин, Радоје
Чоловић, Вера Шобић, Војин Шуловић.

Лектор за српски језик:

Гордана Јовановић

Преводац за енглески језик:

Андријана Гојковић

Власник и издавач: Српско лекарско друштво, 11000 Београд, Црца Вашингтона 19

Председник: проф. др Зоран Иванковић

Председник Издавачког савета: проф. др Драгослав Ђукановић

Уредништво и администрација: 11 000 Београд, Црца Вашингтона 19, телефон 011/3245-149

Адреса електронске поште (E-mail): srparh@eunet.yu

Претплата и експедиција: 11000 Београд, Црца Вашингтона 19, телефон 011/3246-829

Жиро-рачун: Српско лекарско друштво, Београд, бр. 40806-678-8-10883

Поштански претплатак: бр. 838

Сло: Радан Митровић, Београд, тел. 316-15-35; *штампа:* Панграф, Београд, тел. 332-91-66

САДРЖАЈ

РАДОВИ

- Марија Недељковић, Бранко Петровић, Драган Ђурић
МАТЕМАТИЧКИ МОДЕЛ У ПРЕДИКЦИЈИ УТИЦАЈА ХИПЕРЛИПИДЕМИЈЕ
НА ДЕБЉИНУ КОМПЛЕКСА ИНТИМОМЕДИЈЕ ЗИДА КАРОТИДНИХ АРТЕРИЈА
КАО ПОКАЗАТЕЉА АТЕРОСКЛЕРОЗЕ 301
- Ирис Пејчић, Амира Пецо-Антић, Мирјана Костић
ПРОЦЕНА РЕПРЕЗЕНТАБИЛНОСТИ ПРИТИСАКА КРВИ
ИЗМЕРЕНИХ КОД ДЕЦЕ НА ХЕМОДИЈАЛИЗИ 306

САОПШТЕЊА

- Јездимир Зоговић
ЕКСТРАКОРПОРАЛНА ЛИТОТРИПСИЈА УДАРНИМ ТАЛАСИМА
У МОКРАЋНИМ ОРГАНИМА КОД БОЛЕСНИКА С ЈЕДНИМ БУБРЕГОМ 312
- Небојша Деспотовић, Михајло Здравковић
ПОЛИВАСКУЛАРНА БОЛЕСТ У КЛИНИЧКОЈ ПРАКСИ 316

ПРИКАЗИ

- Радоје Чоловић, Никица Грубор, Наташа Чоловић, Љиљана Ивић
АБДОМЕНСКА ТРУДНОЋА С ПЛАЦЕНТОМ НА СЛЕЗИНИ
ОСТАВЉЕНОМ *IN SITU* КОЈА ЈЕ ДОВЕЛА ДО СУПФРЕНИЧНОГ АПСЦЕСА 320
- Радован Богдановић, Милош Кузмановић, Јасмина Марковић-Липковски,
Милош Огњановић, Драган Мићић, Ивица Станковић, Наташа Стајић, Весна Николић, Гордана Буњевачки
КОРТИКОСТЕРОИД-СЕНЗИТИВНИ НЕФРОТСКИ СИНДРОМ
КОД ДЕЦЕ СА СИНДРОМОМ МИЈЕЛОДИСПЛАЗИЈЕ 323
- Радоје Чоловић, Никица Грубор, Сергеј Зоговић, Велимир Марковић
ОПСТРУКЦИЈА ДУОДЕНУМА УСЛЕД ХРОНИЧНОГ ПАНКРЕАТИТИСА 329

ПРЕГЛЕДИ

- Гордана Ивковић-Крстић, Јасмина Љаљевић
АЛЕРГИЈСКА БРОНХОПУЛМОНАЛНА АСПЕРГИЛОЗА 332
- Ђорђе Радак, Зоран Ранчић, Драган Стојановић
АСИМПТОМСКА КАРОТИДНА БОЛЕСТ – РАНО ОТКРИВАЊЕ 336
- Ана Митровић, Томислав Јовановић
СУПЛЕМЕНТАЦИЈА МАГНЕЗИЈУМА У ТРУДНОЋИ И ЛАКТАЦИЈИ 342
- Јасмина Младеновић, Ненад Боројевић, Јелена Шашић
УЛОГА ПОСТОПЕРАЦИОНЕ ЗРАЧНЕ ТЕРАПИЈЕ У ЛЕЧЕЊУ РАНОГ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ 345

ИСТОРИЈА МЕДИЦИНЕ

- Јелена Јовановић-Симић, Будимир Павловић
О ДОКТОРУ СВЕТИСЛАВУ СП. БАРЈАКТАРОВИЋУ – ПОСЛЕ ТРИДЕСЕТ ГОДИНА 351
- Жарко Вуковић
ПРЕ СТО ГОДИНА ОСНОВАНО ЈЕ ДРУШТВО ЗА ЧУВАЊЕ НАРОДНОГ ЗДРАВЉА 354

CONTENTS

ARTICLES

- M. Nedeljkovitsh, B. Petrovitsh, D. Djuritsh
 MATHEMATICS MODEL IN THE PREDICTION OF HYPERLIPIDEMIA'S INFLUENCE
 ON THE THICKNESS OF INTIMA-MEDIA COMPLEX OF A. CAROTIS COMMUNIS
 AS THE INDEX OF ATHEROSCLEROSIS 304

- I. Pejchitsh, A. Peco-Antitsh, M. Kostitsh
 ESTIMATION OF REPRESENTATIVE BLOOD PRESSURE VALUES IN HAEMODIALYSED CHILDREN 310

COMMUNICATIONS

- J. Zogovitsh
 EXTRACORPOREAL SHOCK WAVES LITHOTRIPSY
 OF URINARY ORGANS IN PATIENTS WITH ONE KIDNEY 314

- N. Despotovitsh, M. Zdravkovitsh
 MULTIPLE ARTERIAL DISEASE IN CLINICAL PRACTICE 318

CASE REPORT

- R. Cholovitsh, N. Grubor, N. Cholovitsh, Lj. Ivitsh
 ABDOMINAL PREGNANCY WITH PLACENTA INSERTED IN THE SPLEEN LEFT IN SITU
 CAUSING SUBPHRENIC ABSCESS 322

- R. Bogdanovitsh, M. Kuzmanovitsh, J. Markovitsh-Lipkovski, M. Ognjanovitsh,
 D. Mitshitsh, I. Stankovitsh, N. Stajitsh, V. Nikolitsh, G. Bunjevachki
 CORTICOSTEROID-RESPONSIVE NEPHROTIC SYNDROME
 IN CHILDREN WITH MYELODYSPLASTIC SYNDROMES 327

- R. Cholovitsh, N. Grubor, S. Zogovitsh, V. Markovitsh
 DUODENAL OBSTRUCTION DUE TO CHRONIC PANCREATITIS 331

HISTORY OF MEDICINE

- J. Jovanovitsh-Simitsh, B. Pavlovitsh
 DOCTOR SVETISLAV SP. BARJAKTAREVITSH – THIRTY YEARS LATER 353

МАТЕМАТИЧКИ МОДЕЛ У ПРЕДИКЦИЈИ УТИЦАЈА ХИПЕРЛИПИДЕМИЈЕ НА ДЕБЉИНУ КОМПЛЕКСА ИНТИМОМЕДИЈЕ ЗИДА КАРОТИДНИХ АРТЕРИЈА КАО ПОКАЗАТЕЉА АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Марија НЕДЕЉКОВИЋ¹, Бранко ПЕТРОВИЋ², Драган ЂУРИЋ³

1. Здравствени центар, Ужице; 2. Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње”, Београд; 3. Институт за физиологију Медицинског факултета Универзитета, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Задебљања комплекса интимомедије зида артерија широко су прихваћени параметри у студијама које се односе на процес атеросклерозе. Задебљан комплекс интимомедије *a. carotis communis* представља добар индикатор процеса атеросклерозе удаљених подручја крвних судова и ширег кардиоваскуларног ризика. Хиперхолестеролемија, као познати промотер атерогенезе, утиче на задебљање комплекса интимомедије. Утврђене су високо статистички значајне повезаности ($p < 0,001$) између нивоа холестерола у серуму и дебљине комплекса интимомедије. Добијена је високо статистички значајна линеарна и кубна повезаност нивоа холестерола и дебљине комплекса интимомедије. Што се тиче везе триглицерида и комплекса интимомедије, она се испољава као статистички високо значајна ($R = 0,42$; $p < 0,001$), али је коефицијент корелације мањи него код холестерола ($R = 0,56$). Ако се узме у обзир истовремени утицај повишених нивоа холестерола и триглицерида на комплекс интимомедије зида каротидних артерија, добија се статистички високо значајна једначина: комплекс интимомедије = $0,005 \times$ конц. триглицерида + $0,008 \times$ конц. холестерола + $0,28$. Овај математички модел може бити значајан у предикцији ефеката примарне и секундарне превенције атеросклерозе.

Кључне речи: атеросклероза, предикција, дебљина интимомедије зида каротидне артерије. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Већина клиничких студија је показала да дебљина комплекса интимомедије зида екстракранијалних сегмената каротидних артерија представља мерљив показатељ атеросклерозе [1], тако да се посматра као посебан фактор ризика који може бити укључен у процену општег кардиоваскуларног ризика. Познато је да се дебљина комплекса интимомедије увећава старењем и/или као последица дејства фактора ризика, као што су хиперлипидемија, артеријска хипертензија, пушење дувана, дијабетес мелитус и хередитет.

Хиперхолестеролемија је фактор ризика за атеросклерозу, посебно њену најранију манифестацију – коронарну болест [2, 3]. Ризик од смрти у синдрому атеросклерозе повећава се уколико су укупни нивои холестерола виши од нормалних. Убрзани развој атеросклерозе углавном је у корелацији с повишеним нивоом *LDL*, који представља честице липида које у највећој мери доприносе, захваљујући својим малим густим честицама, развоју атеросклерозе („*small dense*” *LDL*) [4]. Утврђена је корелација између скорга *LDL*, који се одређује идентификацијом супфракција, и атеросклерозне болести каротидних артерија [5].

Резултати бројних испитивања указују да су и липопротеини интермедијарне густине (*IDL*) и хиломикронски остаци (ремнанти) од значаја у атерогенези [6]. Ризик од атеросклерозе приписиван фракцији *LDL* делимично је везан за липопротеине *IDL* [7].

Независним фактором ризика за атерогенезу сматра се повишен ниво липопротеина, честице *Lp(a)*, јер оне лако оксидишу, пенетрирају кроз ендотел у

интиму и фиксирају се за протеогликане [6]⁰. Честице *Lp(a)* су изразито атерогене, као липопротеин и као хемостатски фактор, и повезане су с коронарним обољењем срца независно од укупног нивоа *LDL*, холестерола, триглицерида и *HDL*.

Још од Фрамингемске студије, честице *HDL* су означене као антиатерогени липидни фактор, што се испољава спречавањем агрегације *LDL*, повећањем синтезе *PGI* и смањивањем агрегације тромбоцита и еритроцита. Утврђена је значајна корелација између снижења супфракције *HDL-3* и болести атеросклерозе каротидних артерија [9]. Код особа с ниским нивоима *HDL* и коронарном болешћу, без повишеног укупног холестерола или холестерола *LDL*, нађена је висока преваленција атеросклерозе каротидних артерија, откривене ултразвуком [10].

Триглицериди се јављају као пратећи фактор ризика атеросклерозе, уз друге велике, независне факторе ризика. Осим значајне партиципације триглицерида у атерогенези, ови липиди су од значајног утицаја у поремећајима коагулације крви, при чему нормализација нивоа триглицерида у плазми доводи до пада концентрације VII, VIII и X фактора коагулације [11]. Атерогени ефекат хипертриглицеридемије последица је удружености с повећаном концентрацијом *LDL* – честица *B* мале густине, што је један од есенцијалних разлога јасне везе између триглицерида и васкуларне болести. Хипертриглицеридемија је у негативној корелацији с *HDL* – другом фракцијом холестерола, што значи да је удружена са реверзним путем холестерола, који је протективног ефекта [11].

ЦИЉ РАДА

У складу с наведеним чињеницама, циљ рада био је да потврди и квантификује утицај хиперхолестеролемије и хипертриглицеридемије на дебљину комплекса интимомедије зида каротидне артерије код болесника с хиперлипидемијом, који су били изложени и другим факторима ризика за атеросклерозу.

МЕТОД РАДА

Испитивану групу сачињавало је 120 болесника хоспитализованих на Одељењу коронарне и васкуларне хирургије Института „Дедиње” у Београду, као и болесници Клинике за неурологију Клиничко-болничког центра „Драгиша Мишовић”, који су били подвргнути прегледу ултразвуком у Кабинету за доплерску сонографију артерија врата. Истраживањем су обухваћене особе оба пола (53 жене и 67 мушкараца), различите старосне доби (од почетка четврте до краја осме деценије), просечне старости $59,08 \pm 10,80$ година. Код свих испитаника концентрација холестерола била је већа од $6,5 \text{ mmol/L}$ и/или триглицерида већа од $2,3 \text{ mmol/L}$. Из историја болести добијени су резултати испитиваних биохемијских параметара, пулса, систолног, дијастолног и пулсног притиска, као и терапија коју су испитаници користили.

Болесници су подвргнути прегледу ултразвуком каротидних артерија коришћењем колор-доплерског уређаја (Hewlett Packard Sonos 2500), с дуплекс-сондом фреквенције $7,5 \text{ MHz}$. Приликом прегледа болесници су лежали на леђима, с главом окренутом у страну, супротно од стране испитивања. Сталан дијастолни проток крви кроз заједничку каротидну артерију регистрован је у тачки непосредно испод бифуркације, нешто испод горњег рубца тироидне хрскавице, ниже на врату. Најпре је спроведено дводимензионо скенирање доступног дела заједничке каротидне артерије, каротидне рачве, као и *a. carotis interna* и *externa*.

Мерење комплекса интимомедије зида вршено је на крају дијастоле, у сегментима обе *a. carotis communis*, у којима у дужини од $2,5 \text{ cm}$ није било плакова. У сегменту дужине 5 mm обележене су границе слојева зида артерије између којих се врши мерење. Дебљина зида артерије и његових слојева мери се на уздужном пресеку *a. carotis communis*. Сва мерења су понављана у два циклуса рада срца, при чему је за коначан резултат узимана просечна дебљина комплекса интимомедије зида леве и десне *a. carotis communis*. Описан метод евалуације комплекса интимомедије ултразвуком предложили су Роман [12], Пињоли (Pignoli) [13] и Петровић [14].

Статистичка анализа

Ради анализе повезаности дебљине комплекса интимомедије и хиперлипидемије рађена је анализа варијансе (једнофакторска ANOVA), као и вишеструка примена те-теста с мерилима Бониферонија, а затим вишеструка регресиона анализа (поступак „multiple range LSD”). За оне резултате чија расподела статистички значајно одступа од нормалне (утврђено Колмогоров-Смирновљевим тестом) спроведена је анализа најпре с тзв. „сировим скоровима”, а затим и с подацима добијеним нормализацијом по Блуму. Резултати су означени као статистички значајни када је $p < 0,05$, а као статистички високо значајни када је $p < 0,001$.

РЕЗУЛТАТИ

У зависности од типа хиперлипидемије, испитаници су класификовани у три групе: прва група – хипертриглицеридемија $> 2,3 \text{ mmol/L}$; друга група – хиперхолестеролемија $> 6,5 \text{ mmol/L}$; трећа група – оба по-

ремећаја истовремено. Табела 1 приказује резултате Пирсонове линеарне анализе (коэффициенти корелације). На дебљину комплекса интимомедије статистички значајно утичу: 1) број истовремених фактора ризика ($p < 0,01$); 2) хиперлипидемија ($p < 0,01$); 3) артеријска хипертензија ($p < 0,05$).

ТАБЕЛА 1. Корелациони коефицијенти дебљине комплекса интимомедије с факторима ризика.

	Артеријска хипертензија (HTA)	Хиперлипидемија (HLD)	Број фактора
Дебљина комплекса интимомедије	0,21*	0,25**	0,27**

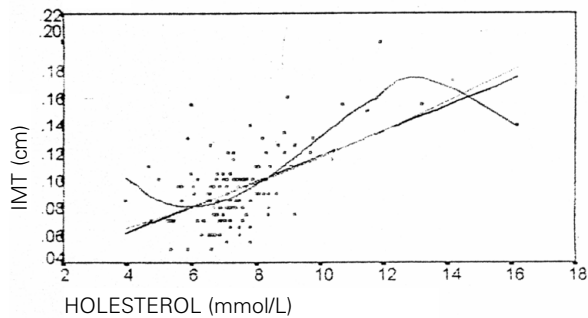
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Ради анализе повезаности хиперлипидемије с дебљином комплекса интимомедије рађена је анализа варијансе с дебљином комплекса интимомедије, као зависно променљивом, и у групама хиперлипидемије, као независно променљивом. У исту сврху рађена је и вишеструка примена те-теста с мерилима Бониферонија, чиме је доказано да је група болесника с повишеним нивоима триглицерида и холестерола статистички значајно веће дебљине комплекса интимомедије ($p < 0,01$).

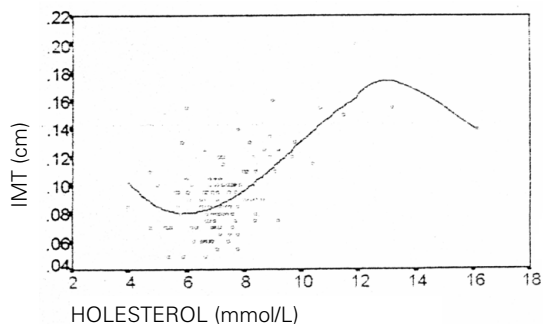
Вишеструком регресионом анализом показане су позитивне статистички високо значајне повезаности величине комплекса интимомедије с (а) нивоима холестерола ($R = 0,56$; $p < 0,001$), (б) нивоима триглицерида ($R = 0,42$; $p < 0,001$) и (в) старосном доби ($R = 0,34$; $p < 0,001$).

Ради квантификације удела појединих варијабли у објашњењу варијансе дебљине комплекса интимомедије, као зависне варијабле, употребљен је метод вишеструке регресионе анализе „step wise”. Добијени резултати показују да ниво холестерола и триглицерида могу објаснити 36 посто варијансе дебљине комплекса интимомедије, ако се искључи утицај пола и старости, док се 51 посто варирања дебљине комплекса интимомедије може објаснити старашћу, полом, нивоом холестерола и триглицерида. Да би се утврдио вид претходно показане повезаности између нивоа холестерола и триглицерида и дебљине комплекса интимомедије, спроведена је анализа варијансе. Ако се рачуна с тзв. „сировим скоровима” (тј. измереним нивоима холестерола и триглицерида који нису нормализовани), добија се високо статистички значајна линеарна и кубна веза, што се приказује у графиконима 1 и 2 и једначинама: дебљина комплекса интимомедије = $0,009 \times \text{конц. холестерола} + 0,024$; дебљина комплекса интимомедије = $0,0004 - \text{конц. холестерола}^3 + 0,00121 \times \text{конц. холестерола}^2 - 0,1013 - \text{конц. холестерола} + 0,3393$.

Математичким моделом првог извода функције израчунате су две превојне тачке на криви кубне зависности. Наиме, прва тачка на оси *икс*, иза које настаје стрм пораст дебљине комплекса интимомедије с увећањем концентрације холестерола, јесте она која одговара концентрацији холестерола од 6 mmol/L . Та тенденција постоји до концентрације холестерола од $13,7 \text{ mmol/L}$, после чега настаје благ пад који се



ГРАФИКОН 1. Криве линеарне и кубне зависности дебљине комплекса интимомедије од концентрације холестерола.



ГРАФИКОН 2. Крива кубне зависности дебљине комплекса интимомедије од концентрације холестерола.

не може сматрати релевантним, јер је код малог броја особа у испитиваној групи концентрација холестерола већа од 10 mmol/L , а само код једног испитаника већа од $13,7 \text{ mmol/L}$.

Пошто је Колмогоров-Смирновљев тест показао да концентрације холестерола, триглицерида и дебљина комплекса интимомедије статистички значајно одступају од нормалне расподеле, спроведен је процес нормализовања података о дебљини комплекса интимомедије, концентрацији холестерола и триглицерида по Блуму. За овако добијене резултате доказано је да су статистички значајне линеарне и квадратне везе између нормализованог нивоа холестерола и дебљине комплекса интимомедије ($p < 0,001$), која је представљена следећим једначинама: дебљина комплекса интимомедије = $0,475 \times \text{конц. холестерола} - 0,008$; дебљина комплекса интимомедије = $0,246 \times \text{конц. холестерола}^2 + 0,442 \times \text{конц. холестерола} - 0,234$.

Да би се испитала зависност дебљине комплекса интимомедије истовремено од концентрација холестерола и триглицерида, спроведена је анализа варијансе, помоћу које је добијена статистички високо значајна линеарна једначина: дебљина комплекса интимомедије = $0,005 \times \text{конц. триглицерида} + 0,008 \times \text{конц. холестерола} + 0,28$.

ДИСКУСИЈА

Резултати студије коју су 1998. године објавили Ајрејс (Irace) и сарадници [15] показују да је преваленција каротидне болести највиша међу особама с типовима хиперлипидемије *IIb* (58 посто) и *IIIa* (38 по-

сто), док је у групи с типом *IV* слична као у контролној групи испитаника с нормалном липидемијом (25 посто). Ови резултати говоре да хиперхолестеролемија и мешовити тип хиперлипидемије корелишу с атеросклерозом детектибилном ултразвуком, док хипертриглицеридемија учествује у атерогенези на начин који се разликује од стварања типичних плакова.

Показано је да је повећана дебљина комплекса интимомедије у каротидним артеријама статистички значајно повезана само с нивоом липида у серуму [16].

Група аутора из Варшаве [17] објавила је студију с циљем да процени коегзистенцију фактора ризика за коронарну болест код болесника с хиперлипидемијом: обухваћено је 1002 испитаника (601 жена и 401 мушкарац). Хиперхолестеролемија као преовлађујући поремећај била је код 66 посто испитаника, хипертриглицеридемија само код 2,2 посто, док је комбинован поремећај био код 31,8 посто особа. Артеријску хипертензију, као фактор ризика, имало је 37,5 посто, а 17 посто су дугогодишњи пушачи дувана. Низак ниво *HDL* (мање од 35 mg/dL) чешће је виђен код мушкараца (24,7 посто), него код жена (7 посто). Код испитаника који су преживели инфаркт миокарда запажене су статистички значајно виши нивои *Lp(a)* и нижи *HDL*. Сумарно, код 83 посто болесника с хиперлипидемијом постоји више фактора ризика за коронарну болест.

Нашим истраживањем обухваћено је 67 мушкараца и 53 жене у испитиваној групи. Код 67,5 посто припадника испитиване групе дијагностикована је артеријска хипертензија, а дијабетес мелитус код 8,3 посто; било је 45 посто активних пушача цигарета, док је код свих испитаника доказана хиперлипидемија (20,17 посто) и хипертриглицеридемија, код 63,86 посто хиперхолестеролемија, а код преосталих 15,97 посто комбиновани поремећаји.

Подаци о факторима ризика и дебљини комплекса интимомедије у каротидним артеријама код старијих особа потврђују обрнуту корелацију с холестеролом *HDL* у више студија [18–20], док је директна повезаност с концентрацијом триглицерида у серуму мање значајна [21].

Код старијих болесника, без раније историје кардиоваскуларних обољења, дебљина комплекса интимомедије показује директну повезаност с повишеним ризиком од акутног инфаркта миокарда и можданог удара.

Задебљања интимомедије каротидних артерија била су повезана с цереброваскуларном болешћу у студијама из Финске [22] и Холандије [20]. Казмјерски и сарадници [24] налазе да постоји статистички високо значајна веза ($p < 0,0001$) између задебљане интимомедије и појаве можданог удара.

Наше истраживање је демонстрирало начелну слаганост с резултатима ових студија, при чему је зависност дебљине комплекса интимомедије од концентрације триглицерида и холестерола у серуму значајнија ($p < 0,001$) и очигледнија, тако да се може представити у виду статистички значајних једначина линеарне, квадратне или кубне зависности. Добијени резултати указују да концентрације триглицерида ве-

MATHEMATICS MODEL IN THE PREDICTION OF HYPERLIPIDEMIA'S INFLUENCE ON THE THICKNESS OF INTIMA-MEDIA COMPLEX OF A. CAROTIS COMMUNIS AS THE INDEX OF ATHEROSCLEROSIS

M. NEDELJKOVITSH¹, B. PETROVITSH², D. DJURITSH³

1. Health Centre, Uzhice; 2. Department of Cardiovascular Diseases, Dedinje Medical Centre, Belgrade; 3. Institute of Physiology, University Medical School, Belgrade;

The growth of intima media complex is widely accepted parameter in studies that are in relation to the process of atherosclerosis. Increased value of intima-media thickness (IMT) a. carotis communis is the incontestable index of atherosclerosis process in regard to distinct vascular spheres and wider cardiovascular risk. Hypercholesterolemia as the well-known promoter of atherogenesis influence on the increase of IMT. It is established that there is a highly valuable connection ($p < 0.001$) between the levels of cholesterol and the thickness of IMT. It is also observed a highly significant linear and cubic correlation between the cholesterol and IMT. Concerning the relationship between triglyceride and IMT, it stands out as the highly relevant ($R = 0.42$; $p < 0.001$) but the coefficient of correlation is fewer than cholesterol ($R = 0.56$). Increased value of cholesterol and triglycerides exerts influence on IMT of a. carotis communis simultaneously which leads to highly consequential equation: $IMT = 0.005 \times TG - 0.008 \times Chol + 0.28$.

This mathematics model can be noteworthy if one anticipates effects of primary and secondary prevention.

INTRODUCTION

Large number of clinical studies showed that intima-media thickness (IMT) extracranial segments a. carotis communis presents a measurable index presence of atherosclerosis. Some authors consider it to be particular factor of risk, which, can be included in estimate of general cardiovascular risk. It is well-known that the IMT values becomes higher with the growing old or because of the effect of risk factors, such as hyperlipidemia. Hypercholesterolemia is a factor of risk for atherosclerosis. specially for its earliest manifestation – coronary disease. Risk from death in syndrome of atherosclerosis becomes higher if total levels of cholesterol are larger than usual.

Acceleration of atherosclerosis is mainly correlated with increased LDL. It represents lipid's particle which contributes to the development of atherosclerosis to a great extent, with the help of its little thick particles ("small dense" LDL). Correlation is established between the score of LDL, which is defined by identification of subtractions, and carotid atherosclerosis disease.

EXAMINES AND METHOD

Tested group contained 120 patients (53 women and 67 men) who were exposed to the effects or one or more cited risks. Presence or hyperlipidemia/as common for all examinees, 67.5% of them have hypertensio arterialis, 45% are active smokers, 18.33% have diabetes mellitus type II and 16.6% have positive family history about cardiovascular diseases. Control group was made up of 66 healthy examinees (29 women and 37 men) who weren't exposed to the factors of risk. IMT was measured in end - diastole on back wall of a. carotis communis; for its presents was used high reso-

lutive color-doppler ultrasonic system with duplex probe and frequency of 7.5 MHz.

THE AIM

The aim of the work was to confirm and quantify the influence of hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia on IMT of a. carotis communis, noticed at the patients with hyperlipidemia, who were exposed to more factors of risk.

RESULTS

The patients who were exposed to simultaneous effects of more risk factors have significantly bigger IMT ($R = 0.27$; $p < 0.01$). It was found that there was considerable correlation with hyperlipidemia ($R = 0.25$; $p < 0.001$). Multiple range LSD procedure showed the existence of positive connection between the value of IMT with:

- 1) the value of cholesterol ($R = 0.56$; $p < 0.001$);
- 2) the value of triglyceride ($R = 0.42$; $p < 0.001$);
- 3) the age ($R = 0.34$; $p < 0.001$).

The method of multiple range procedure „step wise“ was used in order to measure the influence of some variables on the explanation of IMT as dependent variable. Obtained results showed that cholesterol and triglycerides can explain 36% of IMT variable. If the influence of the sex and age was excluded, 51% of IMT could be explained with the age, sex, cholesterol and triglycerides.

Using the ANOVA statistic method, one can notice statistically important linear and cubic relation. It can be presented by the equations : $IMT = 0.009 \times Chol + 0.024$; $IMT = -0.004 \times Chol^3 + 0.00121 \times Chol^2 - 0.1013 \times Chol + 0.3903$.

The subordination of IMT from Chol and TG at the same time can be illustrated by the equation: $IMT = 0.005 \times TG + 0.08 \times Chol + 0.28$.

CONCLUSION

This is statistically important connection between IMT and hyperlipidemia. The importance of hypercholesterolemia is the highest at the persons younger than 55. Hypercholesterolemia is considered to be the only reversible risk factor for them. Therefore, dietetic and medical treatment are of basic importance in the primary and secondary prevention of atherosclerosis. For that reason we are of the opinion that our mathematics model can be noteworthy if estimate the effects of primary and secondary prevention.

Key words: A. carotis communis, thickness of intima-media, mathematics model, prediction of atherosclerosis. (SRP ARH CELOK LEK).

DRAGAN ĐURIĆ

Institut za fiziologiju

11 000 Beograd, Višegradaska 26/II

ће од 13,7 *mmol/L* и холестерола веће од 6 *mmol/L* доводе до повећања дебљине комплекса интимомедије које је блиско линеарном.

ЗАКЉУЧАК

Хиперлипидемија је фактор ризика који је од великог значаја за процес атерогенезе. Патогенетски значај хиперхолестеролемије највећи је код особа млађих од 55 година, па се код њих хиперхолестеролемија сматра реверзибилним фактором ризика. Зато су дијететски и медикаментни третмани [25, 26] од кључног значаја у примарној и секундарној превенцији процеса атеросклерозе [27]. Из ових разлога мишљења смо да наш математички модел може бити значајан у процени ефеката примарне и секундарне превенције.

ЛИТЕРАТУРА

- Baldassare D, Franceschini G, Peruzzotti G, Bonisconi B, Sirtori CR. Clinical evaluation of probucol in hypercholesterolemia: individual hypoprotein responses and inhibitory effect on carotid atherosclerosis progression. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;30(6):784-9.
- Fanner JA, Gotto AM. Dyslipidemia and other risk factors for coronary heart disease. In: Braunvald (Ed). *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Saunders, Philadelphia 1997;1126-60.
- Mennotti A, Blackburn H, Kromhout D, Nissinen A, Franza F, Giampaoli S et al. Changes in population cholesterol level and coronary heart disease death in seven countries. *Eur Heart J* 1997;18:566-71.
- Brown MS, Goldstein JL. How LDL receptors influence cholesterol and atherosclerosis? *Sci Am* 1984;251:58-67.
- Landray MJ, Sagar G, Muskin J, Murray S, Holder RL, Lip GY. Association of atherogenic low-density lipoprotein subfraction with carotid atherosclerosis. *QJM* 1998;91(5):345-51.
- Zamaklar M. Poremećaji metabolizma lipida i ateroskleroza. *Med Istraživ* 2000;34(2):101.
- Hodis HN, Mack WT, Dunn M, Liu C, Selzer RH, Krauss RM. Intermediate-density lipoproteins and progression of carotid arterial wall intima-media thickness. *Circulation* 1997;95(8):2022-6.
- Rosenson RS. Beyond low-density lipoprotein cholesterol. *Arch Int Med* 1996;156:1278-84.
- Ettinger Wh Jr, Verdery RB, Wahl PW, Fried LP. High-density lipoprotein cholesterol subfractions in older people. *J Gerontol* 1994;49(3):116-22.
- Wilt TJ, Rubins HB, Robins SJ, Riley WA, Cillins D, Elam M et al. Carotid atherosclerosis in men with low levels of HDL cholesterol. *Stroke* 1997;28(10):1919-25.
- Manojlović D. Metabolički uzroci koronarne bolesti. *Kardiologija* 2000;17(4):1930-4.
- Roman M, Schwartz J, Devereux R. Association of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:83-90.
- Pignoli P, Tremoli E, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74(6):1399-406.
- Petrović B. Bolesti arterija vrata. *Akadska Misao*, Beograd 2000;1(3):17-114.
- Irace C, Pujia A, Motti C, Massimo F, Gnasso A. Carotid atherosclerosis in subjects with hyperlipidemia phenotypes. *Int Angiol* 1998;17(1):15-21.
- Lemne C, Jogestrand T, de Faire U. Carotid intima-media thickness in familial hypercholesterolemia and plaque in borderline hypertension. *Stroke* 1995;26:34-9.
- Klosiewicz-Latoszek L, Pachocka L, Gorska K, Grzybowska B, Ostasz B, Paluszkievicz J et al. Risk factors for coronary heart disease in 1002 patients with hyperlipidemia. *Pol Arch Med* 1997;97(5):442-9.
- Salonen R, Salonen JT. Determinants of carotid intima media-thickness: a population-based ultrasonography study in Eastern Finnish men. *J Intern Med* 1991;229:225-31.
- Bonithon-Kopp C, Scarabin P, Taquet A, Touboul P, Malmjeac A, Guize L. Risk factors for early carotid atherosclerosis in middle-aged French women. *Arterioscler Thromb* 1991;11:966-72.
- Sutton-Tyrell K, Lassila HC, Meilahn E, Bunker C, Matthews KA, Kuller LT. Carotid atherosclerosis in premenopausal and postmenopausal women and its association with risk factors measured after menopause. *Stroke* 1998;29:1116-21.
- Schreiner PL, Heiss G, Tyroler HA, Morrisett JD, Davis CE, Smith R. Race and gender differences in the association of Lp(a) with carotid artery wall thickness: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:471-8.
- Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993;87(Suppl II):56-65.
- Bets ML, Hoes AW, Kondstall PI, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media complex thickness of common carotid artery as a risk factor for stroke. *Neurol Neurochir Pol* 2000;34(2):243-53.
- Kazmierski R, Kozubski W, Watala C. Intima-media complex thickness of common carotid artery as a risk for stroke. *Neurol Neurochir Pol* 2000;34(2):243-53.
- Đurić D, Popović Z, Petrović J, Bojić M. Age related progressive brachial artery endothelial dysfunction precedes the changed carotid and left ventricular-geometry in healthy humans. *Angiology* 1999;50(7):555-61.
- Đurić D. Značaj endotela u kardiovaskularnoj terapiji. In *Pharm* 1996;5:5.
- Đurić D, Tasić N, Popović Z, Vuković M, Bojić M. Odlike funkcije endotela u arterijskoj hipertenziji. *Srp Arh Celok Lek* 1996;5(6):139-42.

НАПОМЕНА

Rad je geo matistarskoj rada dr Marije Nedeljković i od mentorstvom prof. dr Drahana Burića, a u okviru projekta „Funkcija endotela u ishemiji i reperfuziji” Ministarstva za nauku i tehnologiju Republike Srbije.

ПРОЦЕНА РЕПРЕЗЕНТАБИЛНОСТИ ПРИТИСАКА КРВИ ИЗМЕРЕНИХ КОД ДЕЦЕ НА ХЕМОДИЈАЛИЗИ

Ирис ПЕЈЧИЋ¹, Амира ПЕЦО-АНТИЋ², Мирјана КОСТИЋ²

1. Институт за неонатологију, Београд; 2. Универзитетска дечја клиника, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Постављање дијагнозе артеријске хипертензије код болесника на хемодијализи није једноставно с обзиром на то да се притисак крви мења као последица терапије (хемодијализа) и да је чест поремећај циркадијалног ритма притиска крви. Процена репрезентабилног нивоа притиска крви није лака зато што се још увек не зна да ли притисак, измерен пре дијализе или после дијализе, може да укаже на ниво притиска у периоду између две дијализе. Наша група болесника састојала се од 18 деце с терминалном инсуфицијенцијом бубрега, узраста $13,5 \pm 3,2$ године, лечених хроничним хемодијализама од 0,1 до 110 месеци (просечно 25,8, медијана 19). Притисак крви је мерен живиним манометром пре почетка и после завршетка хемодијализе, а израчунаване су и просечне величине за последњих десет хемодијализа. Континуисано мерење притиска крви спроведено је у току 48 сати. Мултирегресиона анализа показала је статистички значајну корелацију између притиска крви мереног пре и после дијализе (и систолног и дијастолног) и притиска измереног пре укључења дијализе ($r = 0,74$; $p < 0,001$ и $r = 0,78$; $p < 0,001$) и после завршетка последње хемодијализе ($r = 0,76$; $p < 0,01$ и $r = 0,60$; $p < 0,05$), као и за последњих десет хемодијализа ($r = 0,78$; $p < 0,001$, $r = 0,75$; $p < 0,001$ и $r = 0,78$; $p < 0,001$, $r = 0,86$; $p < 0,001$). Наши резултати показују да притисци крви измерени пре укључења хемодијализе и после искључења дају добру информацију о притиску крви између две дијализе.

Кључне речи: притисак крви, хемодијализа, деца. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Артеријска хипертензија се јавља код око 80 посто болесника с терминалном инсуфицијенцијом бубрега лечених хроничним хемодијализама и представља значајан фактор морбидитета и морталитета. Преваленција артеријске хипертензије зависи од основног обољења бубрега – код болесника с гломерулонефритисом, системским васкулитисом и дијабетесном нефропатијом артеријска хипертензија је чешћа него код болесника код којих је основно обољење тубулоинтерстицијумски нефритис [1]. После почетка хемодијализе, учесталост артеријске хипертензије смањује се од 80–90 посто на 30–60 посто [2].

Дијагноза артеријске хипертензије код болесника на хемодијализи често је тешка, с обзиром на то да су промене притиска крви последица терапије (хемодијализа) и да је чест поремећај циркадијалног ритма притиска крви. Величине притисака крви измерених пре и после хемодијализе често се разликују – мерење притиска непосредно пре дијализе може дати веће резултате средњег систолног притиска за око 10 mmHg, док мерење притиска после дијализе даје резултате у просеку за 7 mmHg ниже од аритметичке средине систолног притиска [3]. Притисак крви, измерен пре дијализе, може бити виши од притиска између дијализа, с обзиром на то да се у том периоду акумулира вишак течности у организму, док на притисак, мерен после дијализе, може утицати активација вазоактивних супстанција и одстрањивање катехоламина током дијализе [4]. Притисак крви који се мери током дијализе не указује на ниво притиска између две дијализе, јер представља кардиоваскуларни одговор на динамику терапије. У литератури не постоји сагласност у погледу значаја висине притисака крви мерених пре и после дијализе за процену притиска крви у периоду између две дијализе.

Циљ нашег рада био је да испитамо репрезентабилност притисака крви мерених у време укључивања и искључивања хемодијализе.

МЕТОД РАДА

Испитивану групу болесника чинило је 18 деце с терминалном инсуфицијенцијом бубрега, 8 дечака и 10 девојчица, узраста 8,4 до 18,2 ($13,5 \pm 3,2$) године. Ови болесници дијализовани су три пута недељно по 3 до 4 сата, у времену од 0,1 до 110 месеци (аритметичка средина 25,8; медијана 19). Шест болесника је боловало од ожиљне нефропатије, шест од гломерулопатија, двоје од јувенилне нефрофтизе, двоје од хипоплазије/дисплазије, а од хемолитичко-уремског синдрома један болесник. Код једног болесника није разјашњена етиологија основне болести. Антихипертензивну терапију (каптоприл и нифедипин) примало је 8 болесника (44 посто).

Притисак крви је мерен живиним манометром и континуисаним амбулаторним мерењем.

Класично мерење притиска крви живиним манометром вршено је пре почетка и после завршетка дијализе, манжетном одговарајуће величине, према препорукама студије *Second Task Force* [5]. На основу ових података израчунаване су аритметичке средине систолног и дијастолног притиска крви за последњих 10 хемодијализа.

Континуисано амбулаторно мерење притиска вршено је у току 48 сати – мерење је почето при укључењу прве хемодијализе, а завршено пред укључење друге хемодијализе. Одређена су три периода: интердијализни (*inter-D*), који је обухватао 44 сати, период између две дијализе и постдијализни (*post-D*), који је почињао после искључења прве дијализе и обухватао првих 20 сати после дијализе; и преддијализни (*pre-D*) период, који је обухватао други дан мерења, односно 24 сата пре укључења друге дијализе. Мерење је обављено аускултационим методом, помоћу уређаја *Quiet Trak (Welch Allyn Tycos)*. У току дана, притисак крви је мерен на 15 минута, а у току ноћи на 30 минута. Техничка исправност уређаја проверавана је на почетку континуисаног мерења крвног притиска, и то истовременим мерењем крв-

ног притиска помоћу живиног манометра спојеног рачва-
стом цеви. Дозвољене разлике износиле су $\pm 5 \text{ mmHg}$. За
анализу података коришћени су само они резултати мере-
ња код којих је успешност мерења била већа од 80 посто.

У статистичкој обради података, за одређивање степена
зависности између два обележја коришћен је Пирсонов ко-
ефицијент корелације, а за облик зависности метод регре-
сије.

РЕЗУЛТАТИ

Својства болесника на дијализи приказана су у табели
1. Мултирегесиона анализа показала је статистички
значајну корелацију између аритметичких средина

ТАБЕЛА 1. Одлике болесника с тер-
миналном инсуфицијенцијом бубре-
га.

TABLE 1. Characteristics of patients
with end-stage renal failure.

Узраст (год.) Age (yrs)	13.5 $\pm$ 3.2 (8.4-23.4)
Висина тела (cm) Height (cm)	140.0 $\pm$ 15.8 (111-163)
Маса тела – „сува“ (kg) Body mass – „dry“ (kg)	31.2 $\pm$ 9.0 (13.5-45.5)
BMI (kg/m ²)	15.5 $\pm$ 2.1 (11-20)
Притисак крви Blood pressure	
искључење I HD – S after completion I HD – D	116.7 $\pm$ 30.9 (55-155)
искључење I HD – D after completion I HD – D	74.5 $\pm$ 22.2 (40-108)
укључење II HD – S before starting II HD – S	124.7 $\pm$ 24.6 (77-160)
укључење II HD – D before starting II HD – D	82.2 $\pm$ 15.2 (55-110)
Просечан притисак за последњих 10 HD Average blood pressure for the last 10 HD	
укључење HD – S before starting HD – S	131.9 $\pm$ 16.9 (102-158)
укључење HD – D before starting HD – D	84.9 $\pm$ 12.8 (61-107)
искључење HD – S after completion HD – S	119.5 $\pm$ 15.6 (95-158)
искључење HD – D after completion HD – D	75.0 $\pm$ 13.7 (54-110)

HD = haemodialysis

крви измерених при хемодијализи (коефицијент кри-
волинијске корелације) статистички високо значајан и
да је облик зависности полином другог степена (гра-
фикони 1–4).

ДИСКУСИЈА

Континуисано амбулаторно мерење притиска крви у
току нормалних дневних активности и у току спава-
ња релативно је нов метод мерења притиска крви код
деце, који служи за бољу дијагностику и лечење арте-
ријске хипертензије. У ранијим радовима приказали
смо наша искуства везана за овај начин мерења при-
тиска крви [6–7]. Посебан проблем представља арте-
ријска хипертензија код деце с терминалном инсуфи-
цијенцијом бубрега, која су лечена хроничним хемо-
дијализама. Код ових болесника артеријска хипер-
тензија често није адекватно сузбијана, а то је најче-
шће последица две ствари. Прво, у пракси се често
изостави антихипертензивна терапија пре дијализе, у
циљу избегавања хипотензије током дијализе. Друго,

притисака крви (и
сistolног и дија-
столног) између ди-
јализа и притисака
измерених пре укљу-
чења хемодијализе
($r = 0,74$; $p < 0,001$ и
 $r = 0,78$; $p < 0,001$) и
после завршетка по-
следње хемодијали-
зе ($r = 0,76$; $p < 0,01$
и $r = 0,60$; $p < 0,05$),
као и за последњих
десет хемодијализа
($r = 0,78$; $p < 0,001$, r
 $= 0,75$; $p < 0,001$ и r
 $= 0,78$; $p < 0,001$, r
 $= 0,86$; $p < 0,001$).

Испитујући пове-
заност притисака
крви измерених при
укључењу и искљу-
чењу хемодијализе с
притисцима *inter-D*,
post-D и *pre-D*, до-
шли смо до закључ-
ка да је степен зави-
сности притисака

Једначина криве регресије

$$\text{Equation of regression curve: } y_c = 0.0088 x_1^2 - 1.2815 x_1 + 155.28$$

Регресиона грешка

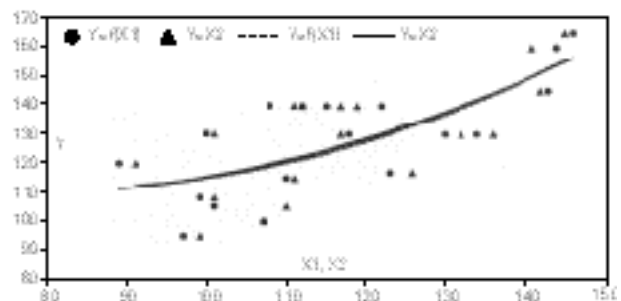
$$\text{Regression error: } S_{yc} = 12.61$$

Коефицијент криволинијске корелације

$$\text{Coefficient of curvilinear correlation: } r = 0.74; p < 0.001$$

Коефицијент детерминације

$$\text{Coefficient of determination: } R^2 = 0.5553$$



Једначина криве регресије

$$\text{Equation of regression curve: } y_c = 0.0108 x_2^2 - 1.7583 x_2 + 182.69$$

Регресиона грешка

$$\text{Regression error: } S_{yc} = 13.36$$

Коефицијент криволинијске корелације

$$\text{Coefficient of curvilinear correlation: } r = 0.71; p < 0.001$$

Коефицијент детерминације

$$\text{Coefficient of determination: } R^2 = 0.5003$$

ГРАФИКОН 1. а) Узајамна повезаност (облик и степен зави-
сности) систолног притиска крви измереног при укључењу II
HD (y) са систолним *inter-D* (x1) и *pre-D* (x2) притиском.

GRAPH 1. a) Correlation (shape and degree) of systolic blood
pressure measured before starting haemodialysis II (y) with sys-
tolic *inter-D* (x1) and *pre-D* (x2) blood pressure.

Једначина регресионе криве

$$\text{Equation of regression curve: } y_c = 0.0222 x_2^2 - 2.8149 x_1 + 162.62$$

Регресиона грешка

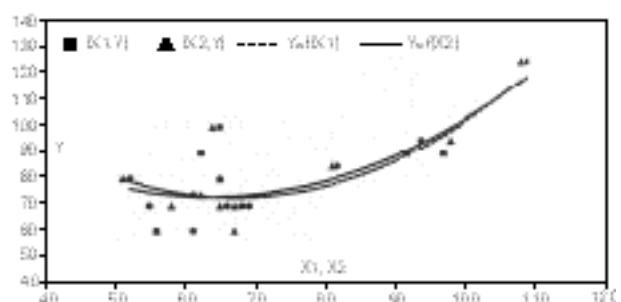
$$\text{Regression error: } S_{yc} = 9.76$$

Коефицијент криволинијске корелације

$$\text{Coefficient of curvilinear correlation: } r = 0.78; p < 0.001$$

Коефицијент детерминације

$$\text{Coefficient of determination: } R^2 = 0.6065$$



Једначина регресионе криве

$$\text{Equation of regression curve: } y_c = 0.0267 x_2^2 - 3.5898 x_2 + 193.4$$

Регресиона грешка

$$\text{Regression error: } S_{yc} = 9.89$$

Коефицијент криволинијске корелације

$$\text{Coefficient of curvilinear correlation: } r = 0.77; p < 0.001$$

Коефицијент детерминације

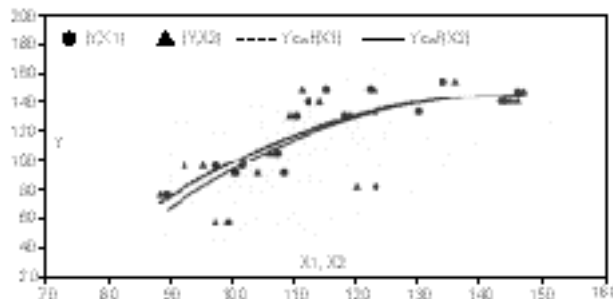
$$\text{Coefficient of determination: } R^2 = 0.5954$$

ГРАФИКОН 1. б) Узајамна повезаност (облик и степен зави-
сности) дијастолног притиска крви измереног при укључењу II
HD (y) с дијастолним *inter-D* (x1) и *pre-D* (x2) притиском.

GRAPH 1. b) Correlation (shape and degree) of diastolic blood
pressure measured before starting haemodialysis II (y) with dias-
tolic *inter-D* (x1) and *pre-D* (x2) blood pressure.

потцењивање тежине артеријске хипертензије оцење-
не на основу класичног мерења притиска крви може

Једначина регресионе криве
Equation of regression curve: $y_c = -0.0274x_1^2 + 7.8251 x_1 - 416$
Регресиона грешка
Regression error: $S_{yc} = 19.52$
Коефицијент криволинијске корелације
Coefficient of curvilinear correlation: $r = 0.76$; $p < 0.01$
Коефицијент детерминације
Coefficient of determination: $R^2 = 0.5800$.

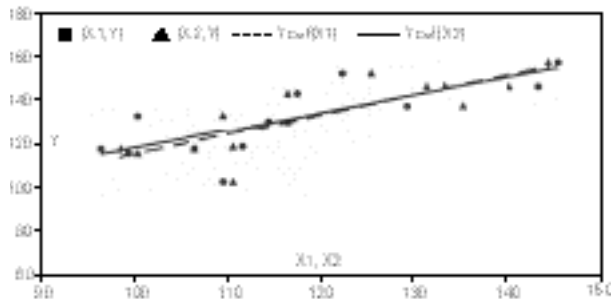


Једначина регресионе криве
Equation of regression curve: $y_c = -0.0235x_2^2 + 6.7936 x_2 - 346.94$
Регресиона грешка
Regression error: $S_{yc} = 19.09$
Коефицијент криволинијске корелације
Coefficient of curvilinear correlation: $r = 0.77$; $p < 0.0$
Коефицијент детерминације
Coefficient of determination: $R^2 = 0.5981$

Графикон 2. а) Узајамна повезаност (облик и степен зависности) систолног притиска крви измереног при искључењу *IHD* (*y*) са систолним *inter-D* (*x1*) и *post-D* (*x2*) притиском.

GRAPH 2. a) Correlation (shape and degree) of systolic blood pressure measured after completion of haemodialysis I (*y*) with systolic *inter-D* (*x1*) and *post-D* (*x2*) blood pressure.

Једначина регресионе линије
Equation of regression line: $y_c = 0.8129x_1 + 35.738$
Регресиона грешка
Regression error: $S_{yc} = 10.22$
Коефицијент линеарне корелације
Coefficient of linear correlation: $r = 0.78$; $p < 0.001$
Коефицијент детерминације
Coefficient of determination: $R^2 = 0.6062$

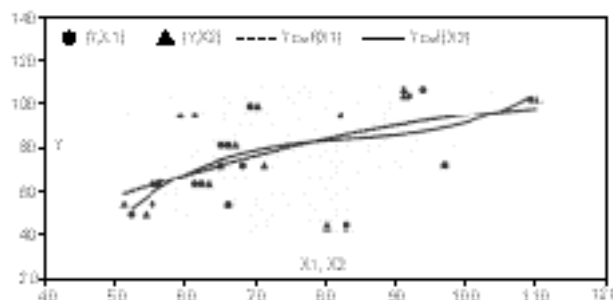


Једначина регресионе линије
Equation of regression line: $y_c = 0.9104x_2 + 23.087$
Регресиона грешка
Regression error: $S_{yc} = 9.51$
Коефицијент линеарне корелације
Coefficient of linear correlation: $r = 0.81$; $p < 0.001$
Коефицијент детерминације
Coefficient of determination: $R^2 = 0.6598$

ГРАФИКОН 3. а) Узајамна повезаност (облик и степен зависности) просечног систолног притиска крви измереног при укључењу последњих 10 ХД (*y*) са систолним *inter-D* (*x1*) и *pre-D* (*x2*) притиском.

GRAPH 3. a) Correlation (shape and degree) of average systolic blood pressure measured before starting the last ten haemodialyses (*y*) with systolic *inter-D* (*x1*) and *pre-D* (*x2*) blood pressure.

Једначина регресионе криве
Equation of regression curve: $y_c = 0.0009x_1^3 - 0.2259 x_1^2 + 19.077 x_1 - 460.7$
Регресиона грешка
Regression error: $S_{yc} = 17.32$
Коефицијент криволинијске корелације
Coefficient of curvilinear correlation: $r = 0.60$; $p < 0.05$
Коефицијент детерминације
Coefficient of determination: $R^2 = 0.3606$.

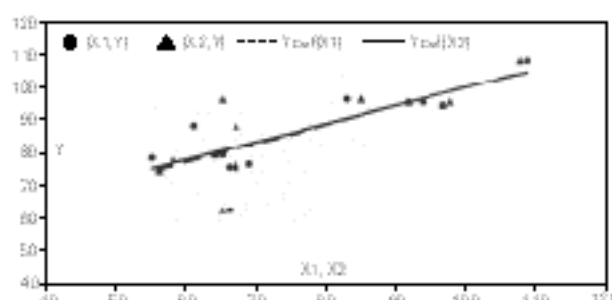


Једначина регресионе криве
Equation of regression curve: $y_c = -0.0077x_2^2 + 1.9727 x_2 - 25.475$
Регресиона грешка
Regression error: $S_{yc} = 17.56$
Коефицијент криволинијске корелације
Coefficient of curvilinear correlation: $r = 0.58$; $p < 0.05$
Коефицијент детерминације
Coefficient of determination: $R^2 = 0.3366$

Графикон 2. б) Узајамна повезаност (облик и степен зависности) дијастолног притиска крви измереног при искључењу *IHD* (*y*) са дијастолним *inter-D* (*x1*) и *post-D* (*x2*) притиском.

GRAPH 2. b) Correlation (shape and degree) of diastolic blood pressure measured after completion of haemodialysis I (*y*) with systolic *inter-D* (*x1*) and *post-D* (*x2*) blood pressure.

Једначина регресионе линије
Equation of regression line: $y_c = 0.5484x_1 + 43.593$
Регресиона грешка
Regression error: $S_{yc} = 8.10$
Коефицијент линеарне корелације
Coefficient of linear correlation: $r = 0.75$; $p < 0.001$
Коефицијент детерминације
Coefficient of determination: $R^2 = 0.5667$

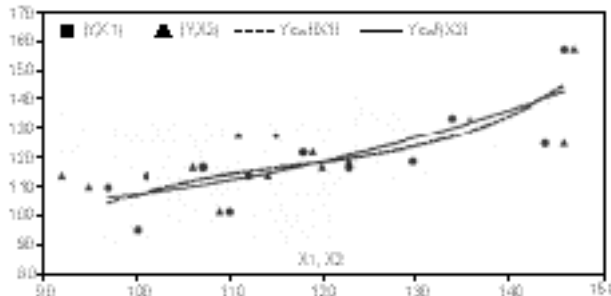


Једначина регресионе линије
Equation of regression line: $y_c = 0.5763x_2 + 41.002$
Регресиона грешка
Regression error: $S_{yc} = 7.64$
Коефицијент линеарне корелације
Coefficient of linear correlation: $r = 0.78$; $p < 0.001$
Коефицијент детерминације
Coefficient of determination: $R^2 = 0.6142$

ГРАФИКОН 3. б) Узајамна повезаност (облик и степен зависности) просечног дијастолног притиска крви измереног при укључењу последњих 10 ХД (*y*) са дијастолним *inter-D* (*x1*) и *pre-D* (*x2*) притиском.

GRAPH 3. b) Correlation (shape and degree) of average diastolic blood pressure measured before starting the last ten haemodialyses (*y*) with diastolic *inter-D* (*x1*) and *pre-D* (*x2*) blood pressure.

Једначина регресионе криве
Equation of regression curve: $y_c = 0.0083x_1^2 - 1.2817x_1 + 152.7$
Регресиона грешка
Regression error: $S_c = 9.28$
Коефицијент криволинијске корелације
Coefficient of curvilinear correlation: $r = 0.78$; $p < 0.001$
Коефицијент детерминације
Coefficient of determination: $R^2 = 0.6152$

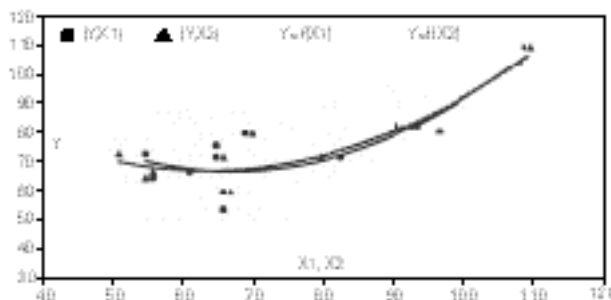


Једначина регресионе криве
Equation of regression curve: $y_c = 0.0007x_2^2 - 0.2493x_2 + 29.616x_2 - 1069.9$
Регресиона грешка
Regression error: $S_c = 19.08$
Коефицијент криволинијске корелације
Coefficient of curvilinear correlation: $r = 0.79$; $p < 0.001$
Коефицијент детерминације
Coefficient of determination: $R^2 = 0.6313$

ГРАФИКОН 4. а) Узајамна повезаност (облик и степен зависности) просечног систолног притиска крви измереног при искључењу последњих 10 HD (y) са систолним inter-D (x_1) и pre-D (x_2) притиском.

GRAPH 4. a) Correlation (shape and degree) of average systolic blood pressure measured after completion of the last ten haemodialyses (y) with systolic inter-D (x_1) and post-D (x_2) blood pressure.

Једначина регресионе криве
Equation of regression curve: $y_c = 0.0229x_1^2 - 3.0821x_1 + 170.75$
Регресиона грешка
Regression error: $S_c = 6.63$
Коефицијент криволинијске корелације
Coefficient of curvilinear correlation: $r = 0.86$; $p < 0.001$
Коефицијент детерминације
Coefficient of determination: $R^2 = 0.7464$



Једначина регресионе криве
Equation of regression curve: $y_c = 0.0187x_2^2 - 2.3816x_2 + 143.08$
Регресиона грешка
Regression error: $S_c = 6.55$
Коефицијент криволинијске корелације
Coefficient of curvilinear correlation: $r = 0.87$; $p < 0.001$
Коефицијент детерминације
Coefficient of determination: $R^2 = 0.7521$

ГРАФИКОН 4. б) Узајамна повезаност (облик и степен зависности) просечног дијастолног притиска крви измереног при искључењу последњих 10 HD (y) с дијастолним притиском inter-D (x_1) и pre-D (x_2).

GRAPH 4. b) Correlation (shape and degree) of average diastolic blood pressure measured after completion of the last ten haemodialyses (y) with diastolic inter-D (x_1) and post-D (x_2) blood pressure.

довести до неадекватног лечења. С обзиром на чињеницу да је артеријска хипертензија најважнији фактор морбидитета и mortalитета код дијализованих болесника, веома је важно благовремено откривање и лечење ових болесника [2].

У патогенези артеријске хипертензије код болесника с терминалном инсуфицијенцијом бубрега учествује више фактора: вишак воде и соли, активација ренин ангиотензин алдостерон система, појачана активност симпатичусног нервног система, поремећај функције васкуларног ендотела, повећан садржај калцијума у ћелијама, терапија еритропоиетином, калцификација стабла артерија, преегзистентна есенцијална артеријска хипертензија. Висина притиска крви зависи од минутног волумена срца и периферног васкуларног отпора. Код болесника на хемодијализи повећан минутни волумен срца веома је чест налаз, с обзиром на анемију, артериовенске фистуле, вишак течности и смањене комплијансе вена. Минутни волумен срца је повећан и код нормотензивних и код хипертензивних болесника, али код болесника с артеријском хипертензијом повишен је и периферни васкуларни отпор. Када се болесницима коригује минутни волумен срца путем трансфузије крви, периферни васкуларни отпор и даље остаје повишен, што указује на његову изузетну важност у настанку артеријске хипертензије [8].

Хиперволемија је најчешћи фактор у настанку артеријске хипертензије код болесника на хемодијализи. Резултати Салема [9] указују да око 60 посто болесника регулише своју артеријску хипертензију адекватном ултрафилтрацијом и постизањем „суве“ тежине. Запремине плазме, екстраћелијске течности и натријума повећане су код болесника с терминалном инсуфицијенцијом бубрега. Експанзија екстраћелијске течности најпре повећава минутни волумен срца, док је периферни васкуларни отпор још увек нормалан с нормотензијом. Затим се, упркос повећаном минутном волумену срца, смањује комплијанса вена, уз блажи степен артеријске хипертензије. На крају, периферни васкуларни отпор расте и настаје тежи степен артеријске хипертензије [10]. Из наведеног се може закључити да су у раном току артеријске хипертензије од пресудног значаја вишак течности, повећан минутни волумен срца и смањена комплијанса вена. После активисања компензационих механизма расте периферни васкуларни отпор, што доводи до структурних промена у зидовима крвних судова. Пораст периферног васкуларног отпора среће се чешће код болесника с преегзистентном артеријском хипертензијом после корекције анемије, код болесника с поремећајем ауторегулационих вазодилатационих механизма и мање израженом аутономном неуропатијом [8].

Већина студија код одраслих особа и све студије код деце показале су да традиционално мерење притиска крви, без обзира на време мерења, није поуздано за процену висине притиска у периоду између дијализа [11–15]. Нађено је да нема корелације између нивоа притисака крви, мерених класичним методом и амбулаторним мерењем код болесника на хемоди-

ESTIMATION OF REPRESENTATIVE BLOOD PRESSURE VALUES IN HAEMODIALYSED CHILDREN

I. PEJCHITSH¹, A. PECO-ANTITSH², M. KOSTITSH²

1. Institute of Neonatology, Belgrade; 2. University Children's Hospital, Belgrade

The diagnosis of hypertension in patients on chronic haemodialysis is not easy because the blood pressure changes as a consequence of therapy (haemodialysis) and attenuated circadian rhythm of blood pressure is often present. The estimation of representative blood pressure levels is difficult because it is not known whether blood pressures measured before starting or after completion of haemodialysis are predictive for the average interdialytic blood pressure.

Our group of patients consisted of 18 children with end-stage renal failure, aged 13.5 ± 3.2 years, treated with chronic haemodialysis from 0.1 to 110 (mean 25.8, median 19) months. Ambulatory blood pressure monitoring was performed during 44h interdialytic period. Blood pressure was also measured with sphygmomanometer before starting and after completion of haemodialysis. The average blood pressure values for the last ten haemodialyses were evaluated as well.

Multiregression analysis showed significant correlation between interdialytic blood pressure (systolic and diastolic) and blood pressures measured before haemodialysis ($r = 0.74$; $p < 0.001$, $r = 0.78$; $p < 0.001$, respectively) and after haemodialysis ($r = 0.76$; $p < 0.01$, $r = 0.6$; $p < 0.05$, respectively). Statistically high correlation between these blood pressures was also confirmed for the average blood pressure values for the last 10 haemodialyses ($r = 0.78$; $p < 0.001$, $r = 0.75$; $p < 0.001$ and $r = 0.78$; $p < 0.001$, $r = 0.86$; $p < 0.001$, respectively).

Our findings show that blood pressures measured before starting or after completion of haemodialysis give good information about interdialytic blood pressure in children on chronic haemodialysis.

Key words: Blood pressure, haemodialysed children. (SRP ARH CELOK LEK).

јализи, и установили су веома слабу корелацију систолног притиска током дана и током 24 сата код болесника на перитонеумској дијализи [12]. Испитивања Родбија (*Rodby*) и сарадника [13] показала су да нема корелације између нивоа притиска крви, измерених пре дијализе, с притиском у току дијализе (*inter-D*), а нешто бољу, али не и статистички значајну, корелацију између притисака мерених после дијализе и *inter-D* притиска. Неки аутори [14] сматрају да је ова дискусија беспредметна, с обзиром на то да су подаци о притисцима, мереним пре и после дијализе, непоуздани.

Насупрот њима, Анг и сарадници [16] сматрају да притисак крви измерен пре дијализе одражава профил крвног притиска у периоду *inter-D*, што тврде и Куман (*Kooman*) и Луик са сарадницима [4, 17], али за притисак измерен после дијализе. У неким радовима [12, 17], 24-сатни систолни и дијастолни притисак нису се међусобно разликовали првог и другог дана периода *inter-D*, али се истиче да у току ноћи, неколико сати пре следеће дијализе, долази до пораста притиска крви, што може бити последица накупљања вишка течности, смањене васкуларне комплијансе и повећаног минутног волумена срца [17].

У нашем раду поредили смо нивое притисака крви измерених живиним манометром пре укључења хемодијализе и после њеног искључења (како за последње два мерења, тако и аритметичку средину за последњих 10 хемодијализа) с амбулаторним методом мерења притиска крви. Доказали смо статистички високо значајну корелацију ($p < 0,001$) између

притисака крви, мерених при укључењу дијализе, с подацима о притисцима крви добијеним у периоду *inter-D* и *pre-D*, као и притисака крви, мерених при искључењу дијализе, с подацима из периода *inter-D* и *post-D*. Наши резултати би се могли објаснити малом варијабилношћу посматраних притисака крви за 24 сата, што је последица поремећаја циркадијалног ритма притиска, смањене васкуларне комплијансе и краткотрајном хиперволемијом, која настаје у периоду између две дијализе, у току 48 сати. На основу наших резултата може се закључити да притисци крви, мерени при укључењу и искључењу дијализе, дају добру информацију о притиску крви током периода између дијализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Blythe WB. Natural history of hypertension in renal parenchymal disease. *Am J Kidney Dis* 1985;5:50-6.
2. Peco-Antić A. Arterijska hipertenzija kod dece i adolescenata. *Acta Medica Paediatrica* 1998;2(4):1101-35.
3. Coomer RW, Schulman G, Breyer JA et al. Ambulatory blood pressure monitoring in dialysis patients and estimation of mean interdialytic blood pressure. *Am J Kidney Dis* 1997;29:678-83.
4. Luik AJ, Kooman JP, Leunissen ML. Hypertension in haemodialysis patients: Is it only hypervolaemia? *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1557-60.
5. Second Task Force on blood pressure control in children. Report of the Second Task Force on blood pressure control in children. *Pediatrics* 1987;79:1-25.
6. Peco-Antić A, Pejčić I. Kontinuisano ambulatorno merenje krvnog pritiska – nov metod u otkrivanju arterijske hipertenzije kod dece. *Srp Arh Celok Lek* 1997;125(5-6):171-5.
7. Peco-Antić A, Pejčić I, Stojanov V i sar. Kontinuisano ambulatorno merenje krvnog pritiska kod dece – naša iskustva. *Srp Arh Celok Lek* 1997;7-8:197-202.

8. Dimković N, Dimković S. Hipertenzija u bolesnika na hemodijalizi. Novine u nefrologiji 1999;1:103-12.
9. Salem MM. Hypertension in the hemodialysis population: A survey of 649 patients. Am J Kidney Dis 1995;26:461-8.
10. Brod J, Bahlman J, Cachovan M et al. Development of hypertension in renal diseases. Clin Sci 1983;64:141-52.
11. Sorof JM. Ambulatory blood pressure monitoring in pediatric end-stage renal disease: chronic dialysis and transplantation. Blood Press Monit 1999;4:171-4.
12. Lingens N, Soergel M, Loirat C et al. Ambulatory blood pressure monitoring in paediatric patients treated by regular haemodialysis and peritoneal dialysis. Pediatr Nephrol 1995;8:167-72.
13. Rodby RA, Vonesh EF, Korbet SM. Blood pressures in hemodialysis and peritoneal dialysis using ambulatory blood pressure monitoring. Am J Kidney Dis 1994;23:401-11.
14. Huisman RM, de Bruin C, Klont D et al. Relationship between blood pressure during haemodialysis and ambulatory blood pressure in-between dialysis. Nephrol Dial Transplant 1995;10:1890-4.
15. Sorof JM, Brewer ED, Portman RJ. Ambulatory blood pressure monitoring and interdialytic weight gain in children receiving chronic hemodialysis. Am J Kidney Dis 1999;33:667-74.
16. Ang KS, Cam G, Benziane A et al. Interdialytic blood pressure profile in uremic patients on hemodialysis. European renal association; Abstracts „XXVIII Congress of the European Dialysis and Transplantation“, Rimini 1991;83.
17. Kooman JP, Gladziwa U, Bocker G et al. Blood pressure during the interdialytic period in haemodialysis patients: estimation of representative blood pressure values. Nephrol Dial Transplant 1992;7:917-23.

IRIS PEJČIĆ
 Institut za neonatologiju
 11 000 Beograd, Kralja Milutina 50
 Tel.: 3615-048

Рукопис је достављен Уредништву 1. X 2001. године

ЕКСТРАКОРПОРАЛНА ЛИТОТРИПСИЈА УДАРНИМ ТАЛАСИМА У МОКРАЋНИМ ОРГАНИМА КОД БОЛЕСНИКА С ЈЕДНИМ БУБРЕГОМ

Јездимир ЗОГОВИЋ

Клиника за нефрологију Војномедицинске академије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Екстракорпорална литотрипсија ударним таласима метод је избора у лечењу литијазе. Хирушко лечење је сведено на минималан број болесника: код нас тај проценат износи 1–2 посто. Контраиндикације за примену метода јесу: поремећај коагулације крви, манифестна туберкулоза, трудноћа, претерана гојазност. Захваљујући правилним индикацијама и адекватно примењеном поступку, као и разним ендоуролошким манипулацијама, уклањање камена овим методом безбедно је, а траума минимална, што је посебно значајно за болеснике с једним бубрегом. Код нас је у последње три године најчешће у болничким условима лечено 57 болесника на овај начин. Помоћни ендоуролошки методи су коришћени код 27 болесника. Дезинтеграција камена је извршена солидно, постигнут је практично потпун успех. Код два болесника је дошло до инкрустације уретерног катетера, па је катетер одстрањен хируршким путем. Код друга два болесника с оштећеном функцијом јединог бубрега, после краткотрајне опструкције, извршена је и хемодијализа. Наши резултати потврђују да је метод неинвазиван, технички усавршен за дезинтеграцију камена у мокраћним органима на свим нивоима, да га прати мали проценат компликација које се најчешће дешавају услед ендоскопских манипулација.

Кључне речи: калкулоза мокраћних органа, екстракорпорална литотрипсија ударним таласима. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Последње две деценије изменио се начин уклањања камена из мокраћних органа, нарочито из бубрега. Операционо се одстрањују тзв. одливни калкулуси, калкулоза чашица са стенозом вратова чашица, када се упоредо врши и корекција стенозе у могућим границама. Осим тога операционо се уклања и калкулоза дистопијског бубрега (карлични положај бубрега).

Екстракорпорална литотрипсија ударним таласима (ESWL) први пут је изведена у Уролошкој клиници у Минхену 1980. године. Метод је поуздан и у односу на хируршке интервенције, које су праћене бројним компликацијама, честим рецидивима, оштећењем функционалних јединица, сматра се методом избора.

Екстракорпорална литотрипсијом се одстрањују из мокраћних органа калкулуси различитог хемијског састава, посебно рецидившући [1–14]. Њена предност је и у томе што се лакше одстрањују рецидивни калкулуси, као и калкулуси различитог хемијског састава. Ово је посебно значајно када је у питању калкулоза код болесника с једним бубрегом.

Метод рада је максимално поједностављен захваљујући усавршеној примењеној техници. Поступак се може у случају потребе понављати безбедно.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је да укаже да је уклањање камена из мокраћних органа екстракорпоралном литотрипсијом поуздано, безбедно, да се данас широко примењује и посебно да је могуће и код болесника с једним бубрегом.

МЕТОД РАДА

Вишегодишње искуство у одстрањивању камена из мокраћних органа екстракорпоралном литотрипсијом, мрвљењем

у ситније делиће до величине песка које болесник спонтано измочкрава, било је довољно да овај метод применимо и код 57 болесника с једним бубрегом. Већина њих је лечена у болничким условима уз коришћење и помоћних ендоуролошких метода. Најчешће је то чињено катетером тзв. дабл-џеј (*double-J*) који је постављан непосредно пред сам акт литотрипсије, ређе после третмана. Путем нефростоме деривација је вршена само у случајевима евидентне стенозе уретеропијелесног предела или пак блокаде уретера. Код два болесника накнадно је извршена хируршка интервенција, а код друга два, због поремећене функције бубрега, и краткотрајна опструкција и хемодијализа.

Екстракорпорална литотрипсија је вршена литотрипторима *Lithostar* (фирма *Siemens*) и *Modulith SLX* (фирма *Storz*). Третман камена код ових болесника спроведен је под istim условима. Процес мрвљења камена праћен је рендгенном и ултразвуком, контролом сакупљених измочкених партикула и лабораторијским анализама, праћењем општег стања болесника и диурезе.

РЕЗУЛТАТИ

Екстракорпорална литотрипсија ударним таласима у једином бубрегу извршена је код 57 болесника (Табела 1).

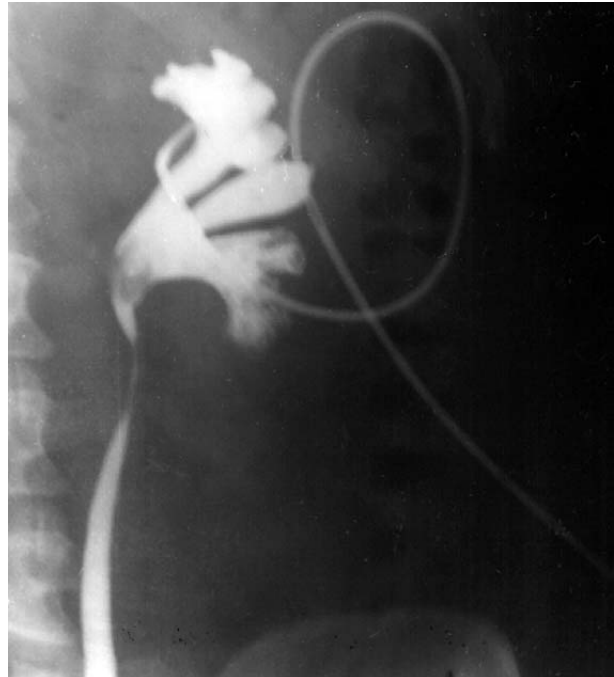
У табели се види на који начин и који су ендоуролошки методи коришћени као помоћни.

ТАБЕЛА 1.
TABLE 1.

Метод уклањања камена	Број болесника
Екстракорпорална литотрипсија ударним таласима као монотерапија	30 (53 посто)
Екстракорпорална литотрипсија ударним таласима уз коришћење катетера „дабл-џеј“	16 /28,07 посто
Екстракорпорална литотрипсија уз деривацију урина путем перкутане нефростоме	11 (19) посто



СЛИКА 1. Уретерални катетер (катетер „дабл-џеј“) (*double-J*).
FIGURE 1. Ureteral catheter (*double-J* catheter).



СЛИКА 2. Перкутана нефростома.
FIGURE 2. Percutaneous nephrostome.

Дезинтеграција камена извршена је солидно, постигнут је практично потпун успех код свих болесника. Међутим, код њих двоје (4 посто) убрзо је дошло до инкрустације уретерног катетера па је катетер морао бити одстрањен хируршким путем.

Код друга два болесника због смањене функције бубрега и краткотрајне опструкције, после дезинтеграције камена, извршена је и хемодијализа.

ДИСКУСИЈА

Поједини методи, који се данас користе као неинвазивни за уклањање камена из мокраћних органа, засновани на сазнањима о ултразвуку, пијезоелектричним феноменима и другим, били су познати много раније него што су примењени у клиничкој пракси. Последњих деценија дошло је до низа технолошких иновација које се могу сматрати епохалним. Екстракорпорална литотрипсија ударним таласима, тзв „шок-таласима“, јесте метод којим се камен мрви у ситније делове, величине песка, и затим спонтано елиминише измочравањем. Одстрањивање камена из мокраћних органа на овај начин свакако је најповољније и у предности у односу на хируршке интервенције, за које даље постоје индикације, али у суженом обиму [5, 7, 9, 11, 14–16]. Ови таласи високе енергије, произведени варничењем у генератору ударних таласа, преносе се до људског тела воденим медијумом и продире кроз ткива организма, која су према акустичној импеданцији слична води али с мањим опадањем. На месту фокуса ударних та-

ласа о камен, ослобађа се високоенергетска механичка сила, стварају се механички удари који превазилазе чврстину камена и мрве га од периферије ка средишту. Збир генеричких ударних таласа ситни камен мрвљењем у парчиће величине песка [8, 17–20].

Екстракорпорална литотрипсија ударним таласима је неинвазиван, бесконтактни, применљив метод дезинтеграције камена у мокраћним органима на свим нивоима. Прати је мали проценат компликација које се најчешће завршавају без хируршких захвата, разним ендоуролошким манипулацијама, што потврђују наши резултати [20–23].

Уретерни катетер (*Double-J* *stein* *catheter*) користи се повремено, а нарочито је погодан за болеснике с једним бубрегом. Он омогућава континуисан проток урина, елиминацију парчића измрвљеног камена, дилатацију уретеровезикалног споја, и декомпресију горњег дела мокраћних канала и шупљина бубрега. Његово постављање, односно време и разлоге, треба пажљиво размотрити због могућих инкрустација које могу настати самим оштећењем катетера, чему очито погодује дужи држање катетера, што је био случај код два наша болесника којима је катетер одстрањен хируршким путем [6, 9, 10, 12].

Перкутана нефростома се отвара у случајевима када постоји могућност опструкције уретеропијелусног сегмента коју није могуће решити катетером „дабл-џеј“. При томе треба посебно водити рачуна о избору времена за пласирање нефростомског катетера јер су могуће компликације, као што су: губљење нефро-



СЛИКА 3. Изглед измрвљеног камена.
FIGURE 3. Disintegrated stone.

EXTRACORPOREAL SHOCK WAVES LITHOTRIPSY OF URINARY ORGANS IN PATIENTS WITH ONE KIDNEY

J. ZOGOVITSH

Department of Nephrology, Military Medical Academy, Belgrade

Extracorporeal Shock Waves Lithotripsy (ESWL) is a method of choice in the treatment of lithiasis. Surgical treatment is reduced to minimum, which in our case means 1-2%. Contraindications for using this method are: blood coagulation disorders, manifest tuberculosis, pregnancy, overobesity. Thanks to appropriate indications and technique which is used in an adequate way as well as to various endurological manipulations, removal of a stone by this method is safe, trauma is minimised, which is very important for patients with one kidney. During the last three years, usually in hospital conditions, 57 patients were treated in this way.

Removal of a stone was performed by Extracorporeal Shock Waves Lithotripsy as mono therapy in 30 (53%) patients; Extracorporeal Shock Waves Lithotripsy by using Double-J catheter in 16 (28%) patients; Extracorporeal Lithotripsy

with urine derivation by percutaneous nephrostome in 11 (19%) patients.

Endurological methods were used in 27 patients.

Disintegration of stone was performed in the proper way. Full success was reached. Two patients had incrustation of ureteral catheter which had to be removed by surgery. In two other patients with inferior function of one kidney, after brief obstruction, haemodialysis was performed.

Our results confirm that this method is nonaggressive, technically perfect for disintegration of urineorgans stone on all levels, followed by small complications which are often solved by endoscopic manipulations.

Key words: Lithotripsy extracorporeal, shock waves, one kidney. (SRP ARH CELOK LEK).

стомског канала, кривљење, повреда шупљина канала бубрега, инфекција, уринарне фистуле и ређе друге, на пример илеус. Ми смо деривацију урина на овај начин вршили код 11 (19 посто) наших болесника без компликација [6, 20, 21].

ЗАКЉУЧАК

Екстракорпорална литотрипсија ударним таласима у мокраћним органима метод је избора за уклањање камена. У последње време користи се за разградњу камена билијарних органа, панкреаса и плувачних жлезда. Није инвазивна, технички је усањена и најчешће се изводи амбулантно. Број компликација је сведен на минимум, најчешће су пролазне, и то: кривљење, лумбални бол, повраћање, скок температуре тела, „steinstrasse“, ређе поремећај ритма рада срца и скок притиска крви, а веома ретко и једна од најтежих компликација – интрааренални или екстрааренални хематом.

Екстракорпорална литотрипсија ударним таласима користи се у свим случајевима рендгенски јасно видљивог камена, осим одливног или камена у дистопијском бубрегу. Нарочито је погодна за уклањање камена из јединог бубрега.

После дезинтеграције камена саветује се већа физичка активност, повећан унос течности ради побољшања диурезе и лакше елиминације остатака измрвљеног камена. Примена спазмолитичких средстава саветује се и ординира према потреби, а обавезно се у терапију уводе диуретски и антимиљробни медијаменти.

Уклањање камена из мокраћних органа не значи да је решен и узрок настајања камена, па се стога ови болесници подвргавају контролним и по потреби другим испитивањима.

ЛИТЕРАТУРА

- Petković S. Stvaranje i liječenje kamena u bubregru. Prolom banja, 1985.
- Dirk MW, Helmut R, Erich N, Hubertus R, Alken P, Hohenfellner R. New generation shock wave lithotripsy. J Urol 1987;123:563-5.
- Wilbert DM, Reincherberger H, Erich N, Hubertus R, Peter A, Rudolf H. Second generation shock wave lithotripsy: Experience with the lithostar. J Urol 1988;140:225-8.
- Rajesh KA, Mahenora B, Anat K, Rakesh K. Treatment of ureteral calculi with extracorporeal shock wave lithotripsy using lithostar. J Urol 1991;146:734-41.
- Gasser TG, Frei R. Risk of bacteriuria during extracorporeal shock wave lithotripsy. Br J Urol 1993;71:17-20.
- Roy PF. Experience with new double-J stein catheter. J Urol 1987;120:678-81.
- Eli KM, Jackson EF, Michael M. Bacteriuria following extracorporeal shock wave lithotripsy of infection stones. J Urol 1988;140:254-6.
- Copcoat MJ, Webb DR, Kellett MJ, Fletcher HS, McNicolas TA, Dickinson IK. The complications of extracorporeal shock wave lithotripsy. Management and prevention. Br J Urol 1988;58:57-8.
- Stojkov J, Dozić J, Negojević M, Kolar Z. Zbrinjavanje „steinstrasse“ upotrebom ureteroskopa. Savremeno lečenje urolitijaze. Prvi jugoslovenski simpozijum s međunarodnim učesćem. Zbornik radova, Novi Sad 1988;73-5.
- Clyde MW, Juri VK, Robert CN, John GP, William GT. Extracorporeal shock wave lithotripsy: long term complications. Am J Radiol 1988; 150:311-5.
- Das G et al. Chemical analysis of post-lithotripsy stone fragments: A clinical evaluation. Br J Urol 1993;72(4):498-502.
- Boyce PL. ESWL and double-J stents. Br J Urol 1990;56:84-5.
- Liker Y, Turkei LN, Korten V, Tarcan T, Akidis A. Antimicrobial prophylaxis in management of urinary stones by extracorporeal shock wave lithotripsy. Urology 1995;46(2):165-7.
- Grims P. Posledice nefrolitijaze. Urol Arh Beograd 1981;15:120-6.
- Vrhovec i sar. Udžbenik interne medicine. Zagreb 1991.

16. Joseph WS. Endourology. J Urol 1984;132:1079-84.
17. Eisenberger F, Schmidt A. ESWL and the future of stone management. World J Urol 1993;11(1):2-6.
18. Bruce RG, Robert AR, Dracot E, Vaughan JR. Extracorporeal shock wave lithotripsy and its effect of renal function. J Urol 1988;13:482-5.
19. Locke DR, Steinbock G, Salomon DR, Benziron L, Peterson J, Newman RG et al. Combination extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous extraction of calculi in renal allograft. J Urol 1988;139:575-9.
20. Manojlović D. Novine u liječenju nefrolitijaze. IX kongres urologa Jugoslavije s međunarodnim učešćem. Zbornik radova, Beograd 1986; 75-9.
21. Kirkali Z, Esen AA, Alken G. Place of double-J stent in extracorporeal shock wave lithotripsy. J Urol 1993;23(4):460-2.
22. Evan AP, Willis LR, Gonnorg B, Reed G, McAteer JA, Lingeman JE. Shock wave lithotripsy-induced renal injury. Am J Kidney Dis 1991;17(4):445-50.
23. Robert IK. Endourological treatment of ureteral calculi. J Urol 1986;155:239-43.

JEZDIMIR ZOGOVIĆ
11 070 BEOGRAD
Bulevar A. Čarnojevića 87-1-6
Tel.: 011-661-122, lok: 26-649

Рукопис је достављен Уредништву 26. VI 2001. године

ПОЛИВАСКУЛАРНА БОЛЕСТ У КЛИНИЧКОЈ ПРАКСИ

Небојша ДЕСПОТОВИЋ, Михајло ЗДРАВКОВИЋ

Центар за кардиоваскуларне болести Клиничко-болничког центра „Звездара“, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Поливааскуларна болест представља истовремену облитерантну болест коронарних, каротидних и периферних артерија доњих екстремитета. У основи настанка овог обољења је процес атеросклерозе. Међу 150 болесника с клиничким манифестацијама облитерантне болести истовремено најмање два споменута артеријска система, одговарајућим неинвазивним и инвазивним дијагностичким поступцима регистровани су и појава и степен изражености облитерантних промена. Добијени резултати указују на статистички значајне корелације између исхемијске болести срца и каротидне болести ($r = 0,939$; $p < 0,01$); исхемијске болести срца и периферне облитерантне артеријске болести ($r = 0,834$; $p < 0,05$), исхемијске болести срца, периферне облитерантне артеријске болести и каротидне болести ($r = 0,986$; $p < 0,01$). Овај налаз указује на потребу да код изражених клиничких манифестација облитерантних промена периферних артерија рутински испитамо пре свега коронарне артерије.

Кључне речи: поливааскуларна болест, коронарна болест. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Појава удружене истовремене атеросклеротске односно оклузивне болести већег броја артерија, коронарних артерија, каротидних, периферних артерија доњих екстремитета, реналних артерија, аорте, назива се поливааскуларна артеријска болест (синоними су: *multiple arterial disease*, *coronary and extracoronary arterial disease*). Поливааскуларна артеријска болест у основи је атеросклеротски процес, спора прогресивна болест великих и средњих мишићних и великих еластичних артерија, чија су главна одлика фокусни фибролипидни плакови на интими, а последице могу бити опструкција лумена артерије, склоност стварању тромба и анеуризме [1].

Клиничке манифестације поливааскуларне артеријске болести обухватају разне комбинације обољења одговарајућих система артерија. Атеросклероза коронарних артерија клинички се може испољити као један од облика исхемијске болести срца, као примарни застој у раду срца, као ангина пекторис, акутни инфаркт миокарда, инсуфицијенција срца. Облитерантна болест каротидних артерија клинички се испољава као цереброваскуларни инсулт, транзиторни исхемијски атак, реверзибилни неуролошки дефицит, *amaurosis fugax* (нагли и трајни испад у видном пољу). Облитерантна болест периферних артерија доњих екстремитета клинички се испољава као *claudicatio intermittens* (бол у нози при ходу), бол у мировању, трофичке промене (улцерације, гангрена) [2].

ЦИЉ РАДА

Доступним дијагностичким могућностима испитати повезаност, коегзистенцију сигнификантне оклузивне болести коронарних, каротидних, периферних артерија доњих екстремитета.

МЕТОД РАДА

Међу 3 182 болесника хоспитализована у току 12 месеци, у Центру за кардиоваскуларне болести Клиничко-болничког центра „Звездара“ у Београду, издвојено је 150 (4,7 по-

сто) болесника код којих су постојалне истовремено клиничке манифестације најмање два од следећих артеријских система: коронарних, каротидних или периферних артерија доњих екстремитета. Код ових болесника, осим редовног регистровања фактора ризика за атеросклерозу, рутински су испитиване исхемијске болести срца, каротидне артерије и периферне облитерантне артеријске болести одговарајућим дијагностичким поступцима.

Исхемијска болест срца дијагностикована је на основу резултата електрокардиограма у мировању, ергометријског испитивања, ехокардиографије, радионуклеидне скинтиграфије и коронарографије. Каротидна болест је дијагностикована методом ултразвука доплер-дуплекс. Периферна облитерантна болест је дијагностикована коришћењем метода ултразвука континуисаним колор-дуплексом и перкутаним мерењем парцијалног притиска кисеоника.

Добијене резултате, према тежини облитерантне/оклузивне лезије, степеновали смо у три категорије: лакши, средњетешки и тешки степен облитерантне артеријске болести (Табела 1).

РЕЗУЛТАТИ

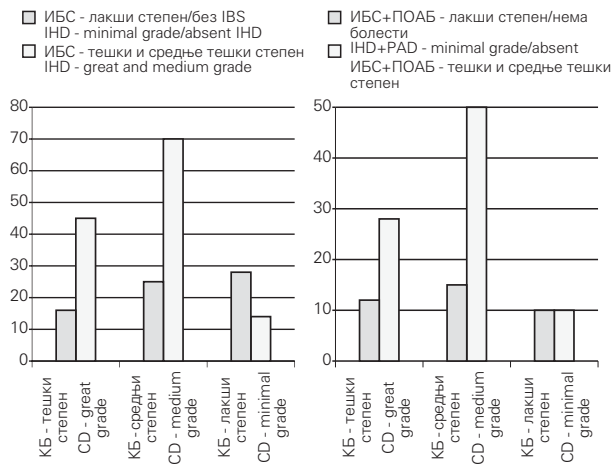
Међу 150 испитаника, готово две трећине су чинили мушкарци – 93 (62,0 посто). Просечна старост је износила 65 година. У односу на факторе ризика, добијена је следећа дистрибуција података: артеријска хипертензија – 97 (64,7 посто) болесника, пушење цигарета – 74 (49,3 посто), дијабетес мелитус – 60 (40,0 посто), хиперлипотеинемиче – 41 (27,3 посто), гојазност ($BMI > 30$) – 23 (15,3 посто).

Код болесника с клиничким манифестацијама исхемијске болести, рутинским испитивањем каротидне болести добијено је да је чак код 96 (64,0 посто) болесника истовремено тежак или средње тежак облик исхемијске болести срца и каротидне болести ($r = 0,939$; $p < 0,01$) (Графикон 1). Такође, код болесника с клиничким манифестацијама исхемијске болести срца, рутинским испитивањем облитерантне болести артерија доњих екстремитета добијено је да је код 77 (51,3 посто) болесника истовремено тежак или средње тежак облик исхемијске болести срца и

периферне облитерантне артеријске болести ($r = 0,960$; $p < 0,01$).

Рутинским испитивањем каротидне болести код болесника с клиничким манифестацијама облитерантне болести артерија доњих екстремитета добијено је да је код 74 (49,4 посто) испитаника истовремено и тежак или средње тежак облик каротидне болести и периферне облитерантне болести доњих екстремитета ($r = 0,834$; $p < 0,05$).

Код болесника с клиничким манифестацијама истовремено исхемијске болести срца и облитерантне болести артерија доњих екстремитета, рутинским испитивањем каротидне болести регистровано је да је код 69 (66,4 посто) болесника истовремено тежак или средње тежак облик исхемијске болести срца, периферне облитерантне болести доњих екстремитета и каротидне болести, односно поливакуларне болести ($r = 0,986$; $p < 0,05$) (Графикон 2).



ГРАФИКОН 1. Удруженост исхемијске болести срца и каротидне болести ($r = 0,939$; $p < 0,01$).

GRAPH 1. Coexistence of ischaemic heart disease and carotid disease ($r = 0,939$; $p < 0,01$).

ИБС = исхемијска болест срца
КБ = каротидна болест
IHD = ischaemic heart disease
CD = carotid disease

ГРАФИКОН 2. Удруженост исхемијске болести срца, периферне облитерантне артеријске болести и каротидне болести ($r = 0,98$; $p < 0,01$).

GRAPH 2. Coexistence of ischaemic heart disease, peripheral artery disease and carotid disease ($r = 0,980$; $p < 0,01$).

ИБС - исхемијска болест срца; КБ - коронарна болест; ПОАБ - периферна облитерантна артеријска болест

IHD = ischaemic heart disease; CD = carotid disease; PAD = peripheral artery disease

ДИСКУСИЈА

Поливакуларна болест је чешћа код старијих особа, и то код мушкараца. Помало неочекивано, артеријска хипертензија је била најчешће заступљен фактор ризика за настанак поливакуларне болести. Вероватан разлог је што су фактори ризика за настанак атеросклерозе истовремено и фактори ризика за настанак артеријске хипертензије.

Резултати указују да постоји статистички повезаност знатног степена истовремених, удружених поја-

ТАБЕЛА 1. Мерила за одређивање степена облитерантних промена артерија.

TABLE 1. Criteria for grading obliterative vascular changes.

Степен стенозе Grade of stenosis	Тежи Great stenosis	Средњи Medium stenosis	Лакши Minimal stenosis
Исхемијска болест срца Ischaemic heart disease	$\geq 75\%$	50–74%	$< 50\%$
Каротидна болест Carotid disease	$\geq 50\%$	30–49%	$< 30\%$
Периферна облитерантна артеријска болест Peripheral arterial disease	$\geq 75\%$ ASPI < 0.30 Трофичке промене Trophical changes	$< 75\%$ ASPI 0.30-0.69 Клаудикације у мировању Claudications at rest	ASPI ≥ 0.70 Клаудикације при напору Claudications at stress

ASPI = индекс ankle systolic pressure; % стенозе = % стенозе лумена артерије

ASPI = ankle systolic pressure index; % stenosis = % of vascular lumen stenosis

ва исхемијске болести срца и каротидне болести, исхемијске болести срца и периферне облитерантне артеријске болести, као и све три болести истовремено. То говори у прилог поливакуларне болести, односно потребе испитивања сваког од три артеријска система, уколико постоје клиничке манифестације облитерантне болести бар једног од наведених артеријских система.

У пракси, значај исхемијске болести срца превазилази значај каротидне болести или периферне облитерантне артеријске болести. Зато, осим планирања операционих захвата, било на каротидним артеријама било на артеријама доњих екстремитета, неопходно је рутински истраживати исхемијску болест срца неким од доступних дијагностичких метода. С друге стране, с обзиром на могућу појаву цереброваскуларних акцидентата после хируршке реваскуларизације миокарда, неопходно је, такође рутински, обавити испитивање каротидних артерија пред планирану уградњу аорто-коронарног бајпаса [3].

Многи истраживачи су потврдили повезаност исхемијске болести срца, каротидне болести и периферне облитерантне артеријске болести. Тако је показано да се неинвазивним дијагностичким методима, као што је мерење дијаметра интима/медија заједничке каротидне артерије, може индиректно закључити да ли постоји једносудовна, двосудовна или тросудовна коронарна болест [4]. Такође, ангиографија доњих екстремитета може, према природи и бројности атеросклеротичних промена, индиректно указати на значајни степен коронарне болести и потребу рутинског испитивања [5].

ЗАКЉУЧАК

Постоји сигнификантна корелација између облитерантне артеријске болести коронарних, каротидних и периферних артерија доњих екстремитета. Интерес за болеснике с поливакуларном болешћу повећан је и због редоследа операционих захвата – најпре се обавља ендартеректомија каротидних артерија, а потом аорткоронарни бајпас.

MULTIPLE ARTERIAL DISEASE IN CLINICAL PRACTICE

N. DESPOTOVITSH, M. ZDRAVKOVITSH

Department of Cardiology and Angiology, Zvezdara University Clinical Centre, Belgrade

Multiple arterial disease is presented by coexistence of ischaemic heart disease, carotid disease and peripheral obliterate arterial disease. Atherosclerosis is the main factor for onset of the disease. Among 150 patients with clinical manifestations of obliterate disease of at least two aforementioned arterial systems, we examined by many noninvasive and invasive procedures the existence and degree of obliterate arterial disease of coronary, carotid and peripheral arteries of the lower extremities. The results revealed the statistically significant correlation among: ischaemic heart disease and carotid disease ($r = 0.939$; $p < 0.01$); ischaemic heart disease and peripheral arterial disease ($r = 0.834$; $p < 0.05$); ischaemic heart disease, peripheral arterial disease and carotid disease ($r = 0.986$; $p < 0.01$). The results pointed out that whenever clinical manifestations of obliterate disease of peripheral arteries are present, there is also need for routine examination of existent coronary artery disease.

INTRODUCTION

Multiple arterial disease is a concomitant obliterate disease of coronary arteries, carotid arteries, peripheral arteries of the lower extremities, renal arteries, thoracic and abdominal aorta. Atherosclerosis is the main factor in multiple arterial disease (MAD) – slow progressive disease of great and medium muscular and great elastic arteries, forming focal intimal fibrolipid plaques with obliteration of arteries lumens as a consequence. Clinical manifestations depend on the involved artery. Obliteration of coronary arteries is manifested by ischemic heart disease – angina pectoris, myocardial infarction and heart failure. Obliteration of carotid arteries (carotid disease) is manifested by cerebrovascular accident, amaurosis fugax. Obliteration of peripheral arteries of the lower extremities is manifested by claudicatio intermittens, trophical changes (ulceration, gangrenous changes).

Using adequate diagnosing methods, we can examine the correlation of significant degree of concomitant obliterate lesions of coronary, carotid and peripheral arteries of the lower extremities.

MATERIAL AND METHODS

Among 3182 patients (pts) hospitalized during 12 months at Department of Cardiology and Angiology Zvezdara University Clinical Centre, Belgrade, there were 150 (4.7%) pts with clinical manifestations of obliterate lesions of at least two of coronary, carotid or peripheral arteries of the lower extremities at the same time. In all patients we routinely examined the existence of ischaemic heart disease (IHD), carotid disease (CD) and peripheral arterial disease (PAD).

Ischaemic heart disease was examined using ECG at rest, stress ECG, echocardiography, radionuclide scintigraphy, coronarography. Carotid disease was examined using color Doppler duplex. Peripheral artery disease was examined using continuous Doppler, color Doppler duplex, percutaneous oximetry and arteriography. Obliterate changes were graded

in three categories: minimal, medium and great stenosis of arteries lumens (Table 1).

RESULTS

Multiple arterial disease is more common in male patients. Among 150 pts with MAD manifestations, there were two thirds of males, average age 65 years. Arterial hypertension was the commonest risk factor in 97 (64.7%) pts, then cigarette smoking – 74 (49.3%), diabetes mellitus – 41 (27.3%), hyperlipidaemia – 41 (27.3%) and obesity (body mass index > 30) – 23 (15.3%) pts.

Among patients with ischaemic heart disease, there were 96 (64.0%) pts with significant coexistence of carotid disease ($r = 0.939$; $p < 0.01$) (Figure 1). Seventy seven (51.3%) patients with ischaemic heart disease had significant degree of PAD at the same time ($r = 0.960$; $p < 0.01$).

In the group of patients with carotid disease, we found coexistence of significant degree of PAD in 74 (49.4%) pts ($r = 0.834$; $p < 0.05$). Among patients with ischaemic heart disease and PAD simultaneously, we established the significant degree of carotid disease in 69 (66.4%) pts ($r = 0.986$; $p < 0.05$) (Figure 2).

DISCUSSION

Multiple arterial disease is characteristic for old age and male gender. Arterial hypertension among women and cigarette smoking among men are the commonest risk factors.

The results express the significant correlation among obliterate changes in coronary, carotid and peripheral arteries of the lower arteries at the same time. This coexistence strongly recommend the routine examination of coronary artery disease in patients with obliterate changes of peripheral arteries. Also, in patients who are planned for aortocoronary bypass, the incidence of cerebrovascular accidents in the postoperative care is not so small, so the Doppler examination of carotid arteries in these patients should be routinely done.

CONCLUSION

There is a significant correlation among obliterate lesions of coronary, carotid and peripheral arteries of the lower arteries at the same time. This pointed out that whenever clinical manifestations of obliterate disease of peripheral arteries are present. There is also need for routine examination of existent coronary artery disease.

In the case of concomitant significant coronary and carotid vascular disease there is a question what should be operated first. The most vascular centres prefer carotid endarterectomy before aortocoronary bypass, and if there is nonstable coronary disease, simultaneous carotid endarterectomy and aortocoronary bypass should be carried out.

Key words: Multiple arterial disease, clinical practice. (SRP ARH CELOK LEK).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ross R. Factors influencing atherogenesis. In: Schlant RC, Wayne AR (Eds). The Heart. McGraw-Hill, (New York) 1994;989-1008.
2. Zdravković M. Medikamentno lečenje bolesti periferne cirkulacije. U: Nedeljković S, Kanjuh V, Vukotić M (Ur). Kardiologija, D.p. za izdavačko-trgovinsku delatnost „Beograd” 2000;1850-60.
3. Stamou SC, Hill PC, Dangas G, Pfister AJ, Boyce SW, Dullum MK et al. Stroke after coronary bypass: incidence, predictors, and clinical outcome. Stroke 2001;32(7):1508-18.
4. Geroulakos G, O’Gorman DJ, Kalodiki E, Sheridan DJ, Nikolaidis AN. The carotid intima-media thickness as a marker of the presence of severe coronary artery disease. Eur Heart J 1994;15(6):781-5.
5. Bergstrand L, Olsson AG, Ericson U, Holme I, Johanson J, Kaiser L et al. The relation of coronary and peripheral arterial disease to the severity of femoral atherosclerosis in hypercholesterolemia. J Intern Med 1994;236(4):367-75.

NEBOJŠA DESPOTOVIĆ
Centar za kardiovaskularne bolesti
Kliničko-bolnički centar „Zvezdara”
11 000 Beograd, Dimitrija Tucovića 161
Tel.: 419-253
e-mail; ndsp@beotel.yu

Рукопис је достављен Уредништву 27. IX 2001. године

АБДОМЕНСКА ТРУДНОЋА С ПЛАЦЕНТОМ НА СЛЕЗИНИ ОСТАВЉЕНОМ *IN SITU* КОЈА ЈЕ ДОВЕЛА ДО СУПФРЕНИЧНОГ АПСЦЕСА

Радоје ЧОЛОВИЋ¹, Никица ГРУБОР¹, Наташа ЧОЛОВИЋ², Љиљана ИВИЋ¹

1. Институт за болести дигестивног система Клиничког центра Србије, Београд; 2. Институт за хематологију Клиничког центра Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Трудноћа у абдомену јавља се једном на око 3000 трудноћа. Најчешће се завршава абортусом и хитном хируршком интервенцијом. Иако је, захваљујући ултрасонографији и компјутеризованој томографији, дијагнозу могуће поставити и пре операције, она се обично поставља током хитне лапаротомije. Пошто одстрањење плаценте у тим случајевима може бити скопчано с одстрањивањем делова или целих органа и с тежим кривављењем, које је тешко зауставити, међу гинекологима нема сагласности да ли је одстрањење плаценте неопходно. Приказана је жена, стара 21 годину, код које је током хитне операције, због абдоменске трудноће, плацента с инсерцијом на слезини била остављена *in situ*. У постоперационом току развио се супфренични апсцес који није могао бити саниран без реоперације, током које је уз плаценту морала бити одстрањена и слезина. Десет година после операције болесница је без икаквих симптома.

Кључне речи: трудноћа абдоменска, плацента, слезина, супфренични апсцес. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Ектопијска трудноћа се јавља у мање од 1 посто свих трудноћа [1]. Најчешће је реч о тубарној, оваријумској, а најређе о цервиксној или абдоменској трудноћи. Абдоменска трудноћа се јавља једном на 3000 трудноћа [2]. Она се најчешће завршава знацима акутног абдомена и обично се дијагностикује током ургентне лапаротомije. Опасне последице абдоменске трудноће за мајку и плод што се тиче морбидитета везане су за саму хируршку интервенцију која је примењена, и затим, нарочито, зависе и од тога да ли је и када одстрањена плацента или је остављена у нади да ће бити спонтано ресорбована [3].

Приказ болеснице

Болесница, 21 годину стара, примљена је у нашу болницу због високих температура тела и с дијагнозом супфреничног апсцеса с леве стране. Болесница је месец дана пре пријема у болницу оперисана у ратној болници у бившој Републици Српској Крајини под сликом акутног обољења трбуха. Током операције нађено је да је била у питању трудноћа у абдомену. Хирург је уклонио плод, а пупчану врпцу пресекао и подвезао, јер се није усудио да уклања постељицу која је „била негде у левом супфренијуму”. Постопрациони ток је био нормалан, осим што се на дрен из левог супфренијума цедио гној који је јако заударао. Операциона рана од медијалне лапаротомije је зарасла.

У време пријема у нашу болницу болесница је била фебрилна, с гнојном фистулом под левим ребарним луком. Остали налази су били нормални. Осим леукоцитозе (до $14 \times 10^9/L$) и убрзане седиментације крви (64 mm/h), остали лабораторијски налази су били у границама нормалних опсега. Леви синус плеуре био је лако засенчен. Налаз ултрасонографијом указивао је на густу супфреничну колекцију, али снимак није тада начињен.

Болесница је релапаротомисана 31. X 1991. године кроз леву супкосталну лапаротомiju. У левом супфренијуму нађено је нешто густог гноја који је веома заударао. Нешто увећана слезина стапала се с модром туморонидном масом.

Пошто су желудац и лијенална флексура колона безбедно одвојени, слезина и описана промена (тј. плацента) на слезини су одстрањени и успостављена је задовољавајућа хемостаза. Гранулационо ткиво с дијафрагме је искиретисано. После вишеструке лаваже левог супфренијума физиолошким раствором и растворима антисептичког средства, простор је дрениран. Постопрациони ток је био без компликација, операциона рана је зарасла *per primam*. У даљем току, скоро 10 година после операције, болесница је без тегоба.

Опис препарата

Макроскопски налаз. Препарат се састојао од ткива, укупне масе 300 грама (Слика 1 А и В), делимично обавијеног беличастом задебљалом капсулом, преко мрког сунђерастог ткива, које је одговарало ткиву слезине. Део тих узорака садржавао је, на површини, депресије грануло-вилозног изгледа преко чврстог беличастог споја, који је импонувао као фиброзна капсула.

Хистопатолошки налаз. Остаци хијалинизованих и калцификованих чупица плаценте налазе се уроњени у коагулуму и гнојни ексудат изнад гранулационог, надаље колагеног ткива, дуж површине делова слезине који су лишени нормалне капсуле. Део плаценте налази се и преко екстралијеналног ткива, измењеног на исти начин, које садржи англобисане лимфне нодусе и организованим тромбима оклудисане гране артерија и вена, вероватно у подручју хилуса слезине.

Патохистолошка дијагноза. *Graviditas extrauterina – abdominalis. Insertio placentaе lienalis. „Polypus” placentarijus hyalinisatum calcificatus. Abscessus subacutus perisplenicus.* (Проф. др Дојчин Дојчинов, патолог).

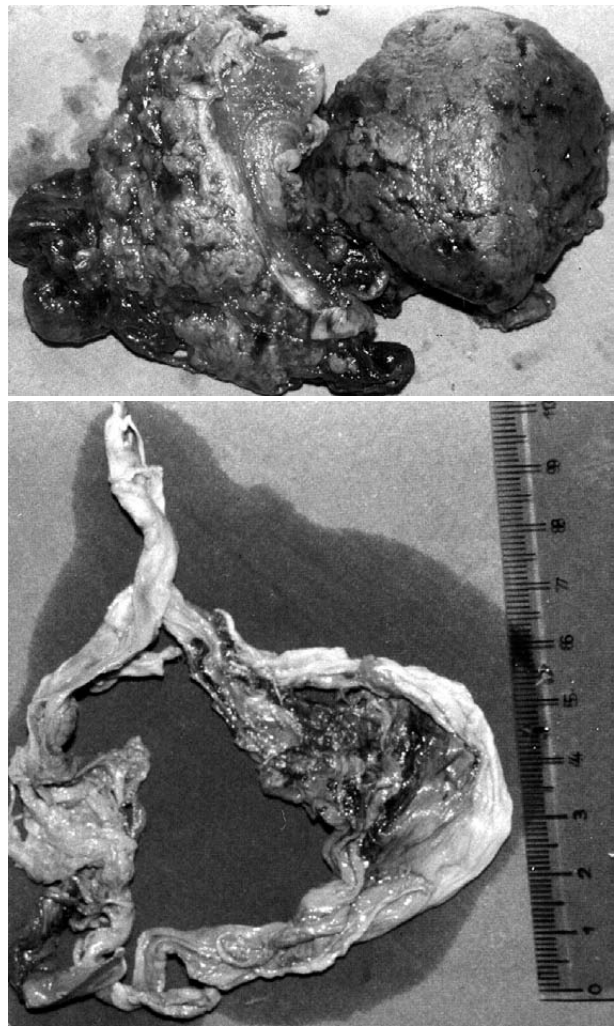
ДИСКУСИЈА

Захваљујући ултрасонографији и компјутеризованој томографији, дијагностика трудноће у трбуху данас је неупоредиво лакша, уколико се преглед болеснице обави брижљиво [2, 14, 13, 3]. Стога, хитна лапаротомija данас, због акутног бола и кривављења у абдо-

мену, не би требало да буде најчешћи начин дијагностике ове врсте ектопијске трудноће, што је још увек чест случај [3].

Код абдоменске трудноће старије од четири месеца фетус знатно брже добија у тежини, плодова кеса је много чвршће срасла са суседним органима, а мрежа крвних судова у пределу постељице постаје много богатија, што условљава да операција може бити веома опасна. Трудноћа у абдомену се по правилу завршава абортусом у првим месецима трудноће, што захтева неопходну, обично хитну лапаротомију, поготово ако се за дијагнозу абдоменске трудноће раније није знало. Најбоље је да се операција изведе раније. Но, дешава се да жена не пристаје на операцију у нади да би фетус могао бити спасен. Тада се препоручује хоспитализација да би се сачекало погодно време за операцију. Најпогоднијим временом сматра се тридесет шеста недеља трудноће. Операцију мора да ради искусан оператор због могућих компликација, а нарочито крвављења. Обично је најбоље и најсигурније да се подвезе пупчана врпца што је могуће ближе постељници и остави *in situ*. На тај начин се избегава крвављење које може бити смртоносно. Дренажа може да траје више недеља док се постељница не ресорбује [4, 5]. Ипак, међу гинекологима нема сагласности да ли током операције, уз одстрањење плода, треба обавезно одстранити и плаценту. Анализујући документацију о 12 абдоменских трудноћа, Фостер и Мур (Moore) [8], 1967. године, zaloжили су се (уз ретке изузетке) за промртну операцију. Због немогућности да се лигирају крвни судови који плаценту снабдевају крвљу они су препоручили да у већини случајева плаценту треба оставити *in situ*, а само кад се без икакве сумње хемостаза може безбедно успоставити, плаценту треба одстранити. Ипак, и у њиховој групи болесница показало се да је опоравак био спорији и да је било више компликација када је плацента остављена *in situ* [8]. У прилог остављања плаценте на извесан начин говоре и прикази Магвина (Maguin) и сарадника [12], 1967, и Бекера (Becker) и Виксмана (Wicksman), 1976. године [9]. Меки (Mekki) и сарадници [3] су, 1998, анализовали 14 случајева абдоменске трудноће код којих су 10 плацента одстранили, а код четири жена је плацента остављена *in situ*. У њиховој групи болесница показало се да код жена, код којих је плацента била остављена, није било потребе ни за трансфузијом крви нити за одстрањењем других органа, као и да је укупни боравак у болници био краћи. Они су закључили да, без обзира на старост трудноће, ексцизија плаценте може бити узрок крвављења, те да остављање плаценте *in situ* резултира мањим морбидитетом, краћим трајањем операције, краћим боравком у болници и мањим трошковима лечења.

Ипак, остављање плаценте није без ризика. Тако су Бабић и сарадници [7], 1983. године, приказали болесницу код које је шест година после операције била неопходна реоперација због апсцеса, који је изгледа настао услед некрозе нересорбоване плаценте. Код наше болеснице формирање апсцеса настало је практично у раном постоперационом току, а апсцес



СЛИКА 1. Одстрањени препарат који се састоји од слезине и на њој инсерцисане плаценте (А и В).

FIGURE 1. Resected specimen containing the spleen and placenta inserted in it (A and B).

није могао бити саниран без реоперације, током које је уз плаценту морала бити одстрањена и слезина, на којој је плацента била инсерцисана.

Болесницу, којој се плацента остави *in situ*, треба даље надгледати. Ангиографија је раније била једини метод праћења [11]. Данас је, поред ангиографије, могуће праћење и ултрасонографијом, што олакшава могућност планирања евентуалне реоперације [9, 10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Herbst A, Ulfelder H. Gynecology. In: Schwartz S, McGraw et al. (Eds). Principles of Surgery. Second ed. McGraw Hill, New York 1974;1606.
2. Ali V, Saldana LR, Balat IY, Katragadda R. Pitfalls in sonographic diagnosis of abdominal pregnancy. South Med J 1981;74(4):477-9.
3. Mekki Y, Gilles JM, Mendez L, O' Sullivan MJ. Abdominal pregnancy: to remove or not to remove the placenta. Prim Care Update Ob Gyns 1998;5:192.
4. Greenbill JP. Opstetricija. Prevod 12. izdanja. Medicinska knjiga, Beograd 1963;415.
5. Parsos L. Ženski reproduktivni sistem. U: Davies L Christophers (Ur.). Hirurgija. Prevod 8. am. izdanja. Medicinska knjiga, Beograd 1973;930-2.
6. Ludwick RW. Abdominal pregnancy: emphasis on management of the placenta. Rocky Mt Med J 1972;69:47-8.

ABDOMINAL PREGNANCY WITH PLACENTA INSERTED IN THE SPLEEN LEFT IN SITU
CAUSING SUBPHRENIC ABSCESSR. CHOLOVITSH¹, N. GRUBOR¹, N. CHOLOVITSH², LJ. IVITSH¹

1. Institute of Digestive Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 2. Institute of Haematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

Abdominal pregnancy appears once in 3000 pregnancies. It usually terminates with abortion and urgent surgery. Thanks to ultrasonography and computed tomography the diagnosis is possible before surgery. Most frequently the diagnosis has been established during emergency laparotomy. Gynaecologists are not in agreement whether removal of placenta is mandatory or not, as it may include removal of parts or entire organs or may be followed with serious bleeding difficult to control. We present a 21-year old woman in whom during an urgent laparotomy performed for abdominal pregnancy placenta inserted in the spleen was left in situ. Postoperatively the patient developed subphrenic abscess which could not be solved without reoperation during which

both the placenta and the spleen were removed. Ten years after surgery she is symptom-free.

Key words: Abdominal pregnancy, placenta, spleen, subphrenic abscess. (SRP ARH CELOK LEK).

RADOJE ČOLOVIĆ

Institut za bolesti digestivnog sistema

Klinički centar Srbije

11000 Beograd, Koste Todorovića 6

Tel.: 011/361-0-715, lok 133

7. Babić D, Čolić G, Mrđen D. Komplikacije posle operacije abdominalne trudnoće zbog zaostale placente. Jugosl Ginekol Obstetr 1983;23:93-4.
8. Foster HW, Moore DT. Abdominal pregnancy. Report of 12 cases. Obstet Gynecol 1967;30:249-52.
9. Becker DI, Wicksman RS. Retained abdominal placenta followed by angiography and ultrasound. Radiology 1976;119:207-8.
10. Belfar HL, Kurtz AB, Wapner RJ. Long-term follow-up after removal of an abdominal pregnancy: ultrasound evaluation of the involving placenta. J Ultrasound Med 1986;5:521-3.
11. Eisenman JL, Markowitz J, Thompson WB Jr. Pelvic angiography in retained placenta of abdominal pregnancy. Report of a case. Obstet Gynecol 1966;28:637-40.
12. Maguin P, Villiers H, Felmau D, Theoleyre J. Abdominal pregnancy. Intervention. Placenta left in situ. Persistence of an important estrogenic secretion. Gynecol Obstet (Paris) 1967;66:117-20.

13. Stanley JH, Horger EO 3rd, Pagan CJ, Andriale JG, Fleischer AC. Sonographic findings in abdominal pregnancy. Am J Roentgenol 1986;147:1043-6.
14. Rahatzar M, Adamson DA, Henderson S. Computed tomography and ultrasound of retained placenta from abdominal pregnancy. J Comput Assist Tomogr 1983;7:730-1.

Публикацију овог чланка помогло је Министарство за науку, технологију и развој Владе Републике Србије финансирањем пројекта бр. 1701.

Рукопис је достављен Уредништву 21. VIII 2001. године

КОРТИКОСТЕРОИД-СЕНЗИТИВНИ НЕФРОТСКИ СИНДРОМ КОД ДЕЦЕ СА СИНДРОМОМ МИЈЕЛОДИСПЛАЗИЈЕ

Радован БОГДАНОВИЋ¹, Милош КУЗМАНОВИЋ¹,
Јасмина МАРКОВИЋ-ЛИПКОВСКИ², Милош ОГЊАНОВИЋ¹, Драган МИЋИЋ¹,
Ивица СТАНКОВИЋ¹, Наташа СТАЈИЋ¹, Весна НИКОЛИЋ¹,
Гордана БУЊЕВАЧКИ¹

1. Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“, Београд; 2. Институт за патологију Медицинског факултета Универзитета, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Код одраслих особа оболелих од синдрома мијелодисплазије описани су разни облици болести гломерула. У литератури не постоје слични описи код деце. У овом раду приказујемо двоје деце оболеле од синдрома мијелодисплазије с придруженим кортикостероид-сензитивним нефротским синдромом. Код првог оболелог детета, са синдромом мијелодисплазије и мијелофиброзом, болест се приказала хепатоспленомегалијом, панцитопенијом, хроничним хепатитисом, умереном протеинуријом, хипокомплементемијом и повећаним титром антинуклеусних антитела. У току иницијалне терапије кортикостероидним лековима јачина протеинурије се знатно смањила и постигнуто је делимично, мада пролазно хематолошко побољшање. Рецидив, који је убрзо уследио, испољио се комплетним нефротским синдромом и панцитопенијом. Великим дозама метилпреднизолон постигнута је ремисија нефротског синдрома, али је изостала хематолошка ремисија. У следеће две године код болесника је стална панцитопенија праћена понављаним инфекцијама, а терминални догађаји су били сепса, рецидив болести бубрега и хепаторенални синдром. Код другог оболелог детета с рефрактерном анемијом с клонском монозомијом 19, болест се приказала хроничном инфламацијом црева, хепатоспленомегалијом, анемијом и орган-неспецифичним аутоантителима. Терапија преднизолоном довела је до клиничке и хематолошке ремисије. После годину дана је уследио хематолошки рецидив, коме су се придружиле јака протеинурија и блага азотемија. Кортикостероидном терапијом су индуковане дуготрајне ремисије које се одржавају помоћу малих доза преднизона. Код оба болесника, налази биопсије бубрега одговарали су променама које се срећу у идиопатском нефротском синдрому. Претраживањем електронске библиотеке „Медлајн“ пронашли смо извештаје о гломерулоситицима у току мијелодисплазног синдрома код 16 одраслих особа. Клиничке манифестације су обухватале нефротски синдром, обично праћен инсуфицијенцијом бубрега, акутни или хронични или рапидно-прогресивни гломерулонефритис. Биопсијом су нађене промене мембранског, екстракапиларног и мезангиопролиферационог гломерулонефритиса или AL-амилоидозе. Закључили смо да: 1) болест гломерула може да постоји код особа оболелих од синдрома мијелодисплазије и за њом треба да се трага; 2) синдром мијелодисплазије треба да се укључи у списак стања која код деце могу да буду компликована кортикостероид-сензитивним нефротским синдромом.

Кључне речи: синдром мијелодисплазије, кортикостероид-сензитивни нефротски синдром, имунолошки поремећаји, болест гломерула, деца. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Синдром мијелодисплазије обухвата групу хетерогених клонских поремећаја матичне ћелије хематопоезе, и одликује се ненормалним диферентовањем и матурацијом костне сржи, цитопенијом с нормалном или повећаном целуларношћу костне сржи, морфолошки и функционо измењеним прогениторским ћелијама и варијабилним ризиком за еволуцију у акутну леукемију [1]. Мада обично оболевају одрасле особе, овај синдром се све чешће јавља и код деце [2]. Класификација синдрома у пет категорија, коју предлаже Француско-америчко-британска група (FAB), може се применити и код већине оболелих особа у дечјем узрасту [3].

Код особа оболелих од синдрома мијелодисплазије све чешће се препознају имунолошке ненормалности: поремећаји функција ћелија В, Т и NK, хипергамаглобулинемија или хипогамаглобулинемија, разлика аутоантитела (и неспецифична и специфична за поједине органе) и поремећаји система комплемента

[4–9]. Објављени прикази појединачних болесника или малих група оболелих особа омогућили су да се код синдрома мијелодисплазије клинички идентификују поремећаји у имунитету, који обухватају васкулитисе, хроничне или временски ограничене аутоимунске појаве и класичне болести везивног ткива, а сваки од ових поремећаја може да се испољи широким клиничким спектром [6–10]. Осим тога, код особа оболелих од синдрома мијелодисплазије могу бити ненормалности у имунитету које се откривају само при лабораторијским испитивањима а да нису праћене клиничким поремећајима [4–6].

У малом броју публикација о појединачним болесницима или о малим групама болесника описани су код одраслих особа разни облици болести гломерула удружене са синдромом мијелодисплазије [6, 8, 11–14]. Према нашем сазнању, не постоје извештаји у литератури о таквој удружености код деце, с изузетком једног примера публикованог у облику резимеа

меа [15]. У овом раду приказујемо клиничке, лабораторијске и морфолошке податке о двоје деце која су, од 26 оболеле деце са синдромом мијелодисплазије у последњих пет година, боловала и од клинички значајне болести гломерула. Ова два болесника су први описани примери удружености синдрома мијелодисплазије и болести гломерула у децем узрасту [16].

Приказ болесника

Први болесник. Женско дете, у осмој години живота упућено у нашу установу због хепатоспленомегалије, генерализоване лимфаденопатије и панцитопеније, које су откривене месец дана пре пријема у болницу. У аспирату костне сржи нађени су само лимфоцити и ретке, дисплазичне прогениторске ћелије црвене лозе. Такође су нађене протеинурија умерене јачине, хематурија и стерилна пиурија, а уз то и веома снижени нивои комплементата C3 и C4 у серуму (0,01 g/L, односно 0,02 g/L). Притисак крви и концентрације уреје и креатинина у серуму били су нормални. Остали клинички и лабораторијски подаци наведени су у табели 1.

Биопсијом бубрега нађен је благо увећан матрикс мезангијума у већини гломерула, а у неким и благо повећан број ћелија мезангијума. Налаз имунофлуоресценцијом био је негативан, с антителумима за IgG, IgA, IgM, C3 и C4.

Биопсијом јетре нађене су промене хроничног хепатитиса, сличне гигантоцелуларном. У току следећих година дана болесница је лечена у другој болници под дијагнозама системски еритемски лупус, аутоимунска хемолитичка анемија и цитомегаловирусни хепатитис. Терапија преднизолоном (1,5 mg/kg/24h) довела је до делимичног, мада пролазног хематолошког побољшања. Притисак крви и концентрације уреје и креатинина у серуму остали су нормални, протеинурија се смањила до благог степена или је нестала (у трагу, до „један плус“, помоћу индикатора на папиру), али су заостали хематурија, леукоцитурија и хипокомплементација.

Болесница је поново хоспитализована у нашој болници у деветој години живота због артеријске хипертензије и едема периорбите: висина тела 120 cm, маса тела 23 kg, притисак крви 164/106 mmHg, кожа бледа и едематозна, јетра и слезина увећане за 9 cm односно 10,5 cm испод одговарајућих ребарних лукова. Крвна слика: Hb 62 g/L, еритроцити $2,3 \times 10^{12}/L$, леукоцити $0,9 \times 10^9/L$, тромбоцити $60 \times 10^9/L$. Болест бубрега је била заступљена нефротским синдромом (протеинурија 2250 mg/24h, протеини у серуму 43 g/L, албумини 22 g/L, азотемијом (уреја у серуму 13,4 mmol/L, креатинин у серуму 202 μ mol/L) и хематуријом (8-10 еритроцита у видном пољу). Ниво комплемента C3 у серуму био је низак (0,26 g/L), титар антинуклеусних антитела повећан (1:320), а резултат Кумпсовог теста позитиван. Биопсијом костне сржи постављена је дијагноза синдрома мијелодисплазије с мијелофиброзом, категорије која за сада није укључена у класификацију FAB [1, 3]. Кариотип ћелија костне сржи нормалан. Пошто алогена трансплантација костне сржи није била могућа, покушано је лечење супрафармаколошким дозама метилпреднизолонa, интравенски, шест-меркаптопурином и препаратом имуноглобулина за интравенску примену. Притисак крви се нормализовао (100/64 mmHg), наступила је ремисија нефротског синдрома, уз благу заосталу протеинурију (протеини/креатинин у јутарњем урину 43 mg/mmol), а концентрације уреје и креатинина су се нормализовале (6,1 mmol/L, односно 57 μ mol/L) у року од два месеца. При отпustu из болнице и даље је постојала панцитопенија, а лечење настављено шест-меркаптопурином и котримоксазолом.

У узрасту од 9,5 година поново се јављају артеријска хипертензија (130/100 mmHg) и нефротски синдром праћен анасарком, али уз нормалне концентрације уреје и креати-

нина у серуму. Хоспитализована је у другој болници, где је наступио смртни исход. Завршне дијагнозе су биле сепса и хепаторенални синдром.

ТАБЕЛА 1. Клиничке и лабораторијске одлике екстрагеналне болести на почетку и у току надзора.

TABLE 1. Patients' non-renal clinical and laboratory findings at onset and during follow-up.

Пол Gender	Први болесник Patient 1	Други болесник Patient 2
	Женски Female	Мушки Male
Узраст на почетку / у време дијагностике Age at onset / diagnosis of MDS	7,5 / 9 год. 7.5 / 9 yrs	11 / 24 мес. 11 / 24 months
Тип болести Type of MDS	МДС с мијелофиброзом MDS with myelofibrosis	Рефракторна анемија Refractory anaemia
Преживљавање (месеци) Survival (months)	26 (умрла) 26 (dead)	58 (у животу) 58 (alive)
Хематолошки налази Haematological findings		
Хемоглобин Hb (g/L)	60	79
Леукоцити WBC ($\times 10^9/L$)	2.8	6.8
Тромбоцити Platelets ($\times 10^9/L$)	30	140
Кариотип Karyotype	46, XX	46, XX/ 45, XX(-19)
Екстрагеналне клиничке одлике Non-renal clinical characteristics		
Хепатитис Hepatitis	+	+
Инфламациона болест црева Inflammatory bowel disease	-	+
Одлике сличне лупусним Lupus-like features	+	-
Имунолошки налази Immunological findings		
Поликлонска гамопатија Polyclonal gammopathy	-	+
Моноклонска гамопатија Monoclonal gammopathy	+	-
Аутоантитела Autoantibodies		+
Антинуклеарна Antinuclear (ANA)	+	-
Антимитохондријска Anti-mitochondrial (AMA)	-	+
Антиглаткомишићна Anti-smooth muscle (ASMA)	-	+
Антиеритроцитна Anti-RBC	+	-
Снижене концентрације C3/C4 Reduced C3/C4 levels	+	-
Криоглобулини Cryoglobulins	+	-
Инфекције Infections		
Хепатитис В HBV	+	-
Цитомегаловирус CMV	+	-
Септикемија Bacterial septicemia	+	+
Пнеумонија Pneumonia	+	+
Апсцеси Abscesses	-	+

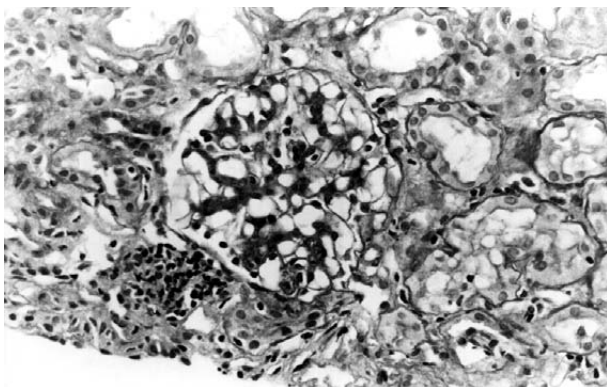
* Однос концентрација протеини/креатинин у првом јутарњем узорку урина (mg/mmol): <20 = нормално; 20-50 = блага протеинурија; 50-200 = умерена протеинурија; >200 = јака протеинурија; + = постоји; - = не постоји.

* First morning urine protein/creatinine concentrations ratio (mg/mmol): <20 normal, 20-50 mild, 50-200 moderate; > 200 heavy proteinuria; + = present, - = absent

Други болесник. Женско одојче, узраста 11 месеци, хоспитализовано због продужене дијареје и изосталог напредовања у расту. Биопсијом слезнице танког црева нађена је атрофија вилуса, с повећаним бројем лимфоцита у епителу и постављена је дијагноза целијачне болести. Дијета без глутена довела је до нестанка симптома, који су се, међутим, поново јавили када је дијета прекинута. Поново је хоспитализована после шест месеци због хеморагијске дијареје и бледила. Нађена је и хепатоспленомегалија, уз повећану активност трансаминаза у серуму (ASAT 115 J/L, ALAT 122 J/L). Остали лабораторијски налази наведени су у табели 1. Биопсијом јетре је утврђен хронични активни хепатитис, а колоноскопијом и биопсијом слезнице постављена је дијагноза улцерозног колитиса. Посумњало се на синдром мијелодисплазије, али је дијагноза постављена тек десет месеци касније, када је у аспирату костне сржи откривена дисплазија све три лозе ћелија, уз нормоцелуларност. Дијагноза рефрактерне анемије потврђена је биопсијом костне сржи, када је нађен кариотип 46,XX/45,XX(-19). Терапија преднизолом довела је до хематолошке ремисије и смањења јетре за 3 cm, а слезине за 2 cm. Прекид терапије, два месеца касније, узроковао је поново анемију и хепатоспленомегалију.

У трећој години живота поново је хоспитализована због макроскопске хематурије, која се јавила у току инфекције горњих дисајних путева. При пријему у болницу: висина тела 81 cm, маса тела 10,2 kg (оба параметра испод трећег перцентила), притисак крви 100/66 mmHg, јетра и слезина увећане. Резултати лабораторијских анализа: Hb 59 g/L, еритроцити $2,98 \times 10^{12}/L$, леукоцити $7,5 \times 10^9/L$, тромбоцити $400 \times 10^9/L$; протеинурија нефротска по типу (однос протеини/креатинин у урину 609 mg/mmol), а у седименту урина еритроцити и леукоцити; креатинин у серуму 97 $\mu\text{mol}/L$, а концентрације протеина, албумина, холестерола и комплемента у серуму нормалне.

Биопсијом бубрега нађен је благо до умерено изражено увећан матрикс мезангијума и повећан број ћелија мезангијума у скоро свим гломерулима; у неколико гломерула било је почетне склерозе мезангијума, а у неким су нађене адхезије капсула. Местимично је било и инфилтрат састављених од мононуклеарних ћелија, распоређених око гломерула и у интерстицијуму (Слика 1). Прегледом имунофлуоресцентним микроскопом нађени су сегментни депозити IgM у мезангијуму.



СЛИКА 1. Снимак светлосним микроскопом репрезентативног гломерула код другог болесника. Постоји повећан број ћелија и количине матрикса у мезангијуму. Инфилтрат интерстицијума садржи CD4+ и CD8+ моноците-макрофагне ћелије [17] (оригинално увећање $\times 400$).

FIGURE 1. Light microscopy of a representative glomerulus from patient 2. There is increased mesangial prominence due to increased cellularity and matrix. Interstitial infiltrate contains CD4+ and CD8+ lymphocytes and very rare CD68+ monocytes/macrophages [17] (original magnification $\times 400$).

Терапија преднизолом (15 mg/24h) довела је и до хематолошке и до уринарне ремисије (протеини/креатинин у урину нижи од 20 mg/mmol) у року од три односно осам недеља. Ремисије болести се одржавају све до последњег прегледа, уз терапију преднизолом, у дози од 15 mg, на други дан. У току следеће године настао је рецидив колитиса, компликован периректумним апсцесима и фистулама ануса. Хируршким и медикаментним (сулфасалазин, 5-ASA, метронидазол) лечењем постигнуто је знатно побољшање.

Налази и резултати последњег контролног прегледа: висина тела 93 cm, маса тела 13 kg, јетра и слезина нормалних величина, притисак крви нормалан (94/56 mmHg). Крвна слика: хемоглобин 132 g/L, еритроцити $4,58 \times 10^{12}/L$, леукоцити $5,9 \times 10^9/L$, ретикулоцити 0,012, тромбоцити $160 \times 10^9/L$. Аспират костне сржи показао је нормоцелуларност, с нормалним мијелоидно-еритроидним односом, без знакова дисплазије, али је у два митозама нађена мнотомизија 19. Нормални су били налази рутинског прегледа урина и концентрације протеина, албумина, уреје, креатинина и комплемента у серуму, док су концентрације IgA (6,54 g/L) и IgM (4,12 g/L) биле повећане.

Главне клиничке и лабораторијске одлике болести бубрега код наших болесника приказане су у табели 2.

Оба оболела детета нису била изложена дејству агенса који су могли да доведу до појаве синдрома мијелодисплазије, као што су радијација, цитотоксични лекови, органска једињења и тешки метали [1–3].

ТАБЕЛА 2. Мерила за болести бубрега на почетку и у току надзора.

TABLE 2. Patients' renal disease characteristics at onset and during follow-up.

	Први болесник Patient 1	Други болесник Patient 2
	Почетак / надзор Onset / follow-up	Почетак / надзор Onset / follow-up
Узраст (год.) Age, yrs	7.5 / 10	3 / 5
Едем Oedema	- / +	- / -
Артеријска хипертензија Hypertension	- / +	- / -
Хематурија Haematuria	+ / +	+ / -
Протеинурија* Proteinuria*	>200 / >200	>200 / <20
Протеини у серуму (g/L) Total serum protein (g/L)	60/30	59/79
Албумин у серуму (g/L) Serum albumin (g/L)	25/15	29/37
Креатинин у серуму ($\mu\text{mol}/L$) Serum creatinine ($\mu\text{mol}/L$)	58/83	97/31

* Видети табелу 1.

* See Table 1.

ДИСКУСИЈА

После дефинисања синдрома мијелодисплазије, као посебне групе поремећаја [3] све чешће се препознају ненормалности имунитета код тих болесника [4–10]. Поремећаји у имунитету доводе до три типичне манифестације: (1) повећана осетљивост према инфекцијама, (2) појава аутоимуности и (3) повећана инциденција малигних неоплазми [7].

Аутоимунске манифестације код особа оболелих од синдрома мијелодисплазије можда су чешће него што се раније мислило [6–8]. Оне могу да се јаве пре него што се постави дијагноза синдрома, у исто вре-

ме или после тога [7]. Клиничке манифестације обухватају широк спектар акутних васкулитиса [6–8], хроничне или временски ограничене аутоимунске поремећаје, укључујући инфламационе болести црева, аутоимунску хемолизну анемију, као и класичне болести везива [6–10]. Често се налазе и асимптомске ненормалности имунитета: хипергамаглобулинемија или хипогамаглобулинемија, криоглобулинемија, директно позитиван резултат Кумпсовог теста, руматоидни фактор, аутоантитела, како специфична за поједине органе тако и неспецифична, и снижене концентрације треће и четврте компоненте комплемента [4–8].

Поремећаји у гломерулима откривају се ређе међу клиничким синдромима који указују на поремећену имунску регулацију. Претраживањем електронске библиотеке „Медлајн“ за период 1986–2000. године, пронашли смо извештаје о само 16 одраслих особа са синдромом мијелодисплазије и придруженом гломерулопатијом, и то у виду описа појединачних болесника [11, 13] или малих група болесника [6, 12, 14]. Клинички значајна болест гломерула описана је код четири од 895 [12], код два од 221 [6] и код пет од 125 [14] болесника са синдромом мијелодисплазије *de novo*. Болест гломерула се клинички испољавала нефротским синдромом, често удруженим с инсуфицијенцијом бубрега [6, 11, 12, 14], акутним или хроничним, или рапидно прогресивним гломерулонефритисом [6, 12]. Код оболелих особа код којих је учињена биопсија бубрега, нађена је мембранска нефропатија (код два болесника) [6, 11], мезангиопролиферациони гломерулонефритис, било дифузни (код једног) [14], било фокусно-сегментни, с депозитима IgA, IgG и комплементом C3 у мезангијуму (код једног) [16] и AL-амилоидоза (код једног болесника) [12].

Почетак болести бубрега код наших болесника био је означен појавом протеинурије и хематурије. Код првог болесника протеинурија је у почетку била осредње јачине, али се доцније појачала и довела до појаве нефротског синдрома. Преднизонам (1,5 mg/kg/24h) или метилпреднизолоном (у супрафармаколошким „болусима“), постигнута је ремисија болести бубрега, али без битног хематолошког побољшања. Код другог болесника, осредње дозе преднизона су индуковале дуготрајне и комплетне ремисије и хематолошке и бубрежне болести, које су потом одржаване малим дозама тога лека. Према томе, може се закључити да су наша два болесника боловала од кортикостероид-сензитивног нефротског синдрома [18, 19]. Морфолошке промене, нађене биопсијом бубрега, одговарале су променама у идиопатском нефротском синдрому, тј. минималним променама (код првог болесника) или благој до средњеизраженој дифузној пролиферацији мезангијума (код другог болесника), мада адхезије капсула код тог болесника могу да представљају знак инципијентне фокусне гломерулосклерозе [18, 19].

Иако је идиопатски нефротски синдром, по дефиницији, примарна болест, као могући узроци болести често се наводе, нарочито код одраслих особа, број-

ни ретки чиниоци, као што су инфективне болести, неки лекови, алергија и неоплазматске болести [18, 19]. Веома ретка удруженост идиопатског нефротског синдрома с малигним неоплазмама већином се описује код особа оболелих од лимфома и леукемија, а најчешћа лезија гломерула јесу минималне промене [18, 19]. Већина примера нефротског синдрома с минималним променама и код одраслих особа и код деце описана је код болесника од Хочкинове болести, а код деце је веома ретка појава болести гломерула у току леукемија [20]. Нефротски синдром, по правилу, повлачи се упоредо с успешним лечењем основне болести, али се може срести и дисоцијација у еволуцији малигне неоплазме и нефротског синдрома [18]. Дисоцијација у еволуцији, која се види и на примеру нашег првог болесника, такође се среће и у синдрому мијелодисплазије. Терапија имуносупресивним и/или цитотоксичним лековима довела је до побољшања или резолуције болести бубрега код појединих болесника са синдромом мијелодисплазије, али је само код неколицине болесника то било праћено и хематолошким побољшањем [11, 12, 14].

Патофизиолошки основ настанка гломерулопатија код болесника од синдрома мијелодисплазије није познат и вероватно није код свих истоветан. Патогенетска улога се приписује „дисрегулацији имунитета“, која узрокује читав спектар поремећаја у функцији моноцита/макрофагних ћелија, лимфоцита T и B [6–8, 12–14]. Широк спектар ненормалности имунитета, које наизглед нису у међусобној вези код оболелих од синдрома мијелодисплазије, отежава формулисање патофизиолошког објашњења [6, 8]. Код одраслих болесника са синдромом мијелодисплазије нефротски синдром се чешће открива код оних који болују од хроничне мијеломоноцитне леукемије него код оних с другим категоријама овог синдрома [12, 14]. Као чинилац који узрокује протеинурију код тих болесника, инкриминисан је фактор некрозе тумора- α , иако хетерогеност лезија гломерула, нађена у овој категорији, говори против директне повезаности [12, 14]. Наша два болесника веома много личе на болеснике од идиопатског нефротског синдрома, како према реаговању на кортикостероидне лекове, тако и према лезијама нађеним приликом биопсије бубрега [18, 19]. Мада су клиничке и морфолошке одлике болести бубрега код њих биле сличне, треба да се нагласи да међу њима постоје разлике и у спектру нађених имунских ненормалности и у неједнаким еволуцијама нефротског синдрома и синдрома мијелодисплазије. Те разлике можда одражавају хетерогеност поремећаја сабраних у оквиру ентитета синдром мијелодисплазије [1–3]. Пре скоро 30 година формулисана је хипотеза о дисфункцији лимфоцита T у објашњењу патогенезе нефротског синдрома [21]. Међутим, фактор(и) који узрокује протеинурију још није поуздано утврђен [18, 19, 22, 23]. Према томе, узрочна веза између синдрома мијелодисплазије и нефротског синдрома остаје у домену спекулација.

У закључку ваља истаћи да болест гломерула може постојати код особа оболелих од синдрома мије-

CORTICOSTEROID-RESPONSIVE NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN WITH MYELODYSPLASTIC SYNDROMES

R. BOGDANOVITSH¹, M. KUZMANOVITSH¹, J. MARKOVITSH-LIPKOVSKI², M. OGNJANOVITSH¹, D. MITSHITSH¹, I. STANKOVITSH¹, N. STAJITSH¹, V. NIKOLITSH¹, G. BUNJEVACHKI¹

1. Dr. Vukan Chupitsh Institute of Mother and Child Health Care of Serbia, Belgrade; 2. Institute of Pathology, University Medical School, Belgrade

Several reports have documented various forms of glomerular diseases in adults with myelodysplastic syndromes (MDS), but similar reports in children are lacking. We describe two children with MDS-associated with steroid-responsive nephrotic syndrome (NS). Patient 1, who had MDS with myelofibrosis, presented also hepatosplenomegaly, pancytopenia, chronic hepatitis, moderate proteinuria, hypocomplementemia and elevated ANA titer. During initial prednisone treatment proteinuria markedly diminished and partial but transient haematological improvement occurred. Relapse subsequently occurred that was manifested by overt NS and pancytopenia. High doses of prednisolone led to remission of the renal disease but haematological remission did not occur. Persisting pancytopenia and repeated infections terminated in sepsis, two years after the onset of MDS. Patient 2, who had refractory anaemia with clonal monosomy 19, manifested bowel disease, hepatosplenomegaly, anaemia and non-organic specific autoantibodies. Prednisone led to both clinical and haematological remis-

sion. Haematologic disease relapsed 12 months later, when nephrotic-range proteinuria, haematuria and mild azotaemia were also found. Corticosteroid treatment led to long-lasting renal and haematologic remission, maintained by a small dosage of prednisone. In both patients, renal biopsy findings were consistent with those seen in idiopathic NS. A Medline search disclosed 16 cases of glomerulopathy in the course of MDS in adult patients. Clinical features included NS, usually accompanied by renal insufficiency with either acute, chronic, or rapidly progressive glomerulonephritis. On biopsy, membranous nephropathy, crescentic or mesangial proliferative glomerulonephritis and AL amyloidosis, were found. We conclude: (1) that glomerular disease may be present and should be searched for in patients with MDS; (2) that MDS can be added to the list of rare conditions associated with corticosteroid-responsive NS in children.

Key words: Myelodysplastic syndromes, steroid-responsive nephrotic syndrome, immunological disorders, glomerular disease, children. (SRP ARH CELOK LEK).

лодисплазије и за њом треба да се трага, нарочито код болесника с придруженим ненормалностима у имунитету. Овај рад показује да кортикостероид-сензитивни нефротски синдром може да постоји код деце са синдромом мијелодисплазије и да овај синдром треба да се дода списку ретких потенцијалних узрока идиопатског нефротског синдрома.

Захвалница

Биопсије костне сржи прегледала је проф. др Весна Јовановић, Институт за патологију Медицинског факултета Универзитета у Београду. Биопсија костне сржи првог болесника прегледана је и у Служби за патологију Ospedale San Gerardo, Monza, Италија. Истине клиничке податке за истог болесника доставила нам је др Марија Каса, Дечје одељење Медицинског центра у Суботици. Бранкица Крсмановић и Дејан Радомировић, из Службе социјалне медицине Института, изванредно су помогли у припреми рукописа овог рада.

ЛИТЕРАТУРА

- Kouides PA, Bennett JM. Morphology and classification of the myelodysplastic syndromes and their pathogenetic variants. *Semin Hematol* 1996;33:95-110.
- Hasle H. Epidemiology of childhood myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 1999;23:51.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick H et al. The French-American-British (FAB) Cooperative Group. Proposals for the classification of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982;51:189-99.
- Mufti GJ, Figs A, Hamblin TJ, Oscier DG, Copplestone JA. Immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1986;63:143-7.
- Colombat PH, Renoux M, Lamagnere JP, Renoux G. Immunologic indices in myelodysplastic syndromes. *Cancer* 1988;61:1075-81.
- Enright H, Jacob HS, Varcellotti G, Howe R, Belzer M, Miller W. Paraneoplastic autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes: response to immunosuppressive therapy. *Br J Haematol* 1995;91:403-8.
- Hamblin TJ. Immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 1996;33:150-62.
- Enright H, Miller W. Autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 1997;24:483-9.
- Castro M, Conn DL, Su WP, Garton JP. Rheumatic manifestations in myelodysplastic syndromes. *J Rheumatol* 1991;18:721-7.
- Harewood GC, Loftus EV, Tefferi A, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Concurrent inflammatory bowel disease and myelodysplastic syndromes. *Inflamm Bowel Dis* 1999;5:98-103.
- Paydas S, Paydas S, Tuncer I, Zorludemir S, Gonlusen G. A case with membranous glomerulonephritis and myelodysplastic syndrome. *Nephron* 1992;62:231-2.
- Morschhauser F, Wattel E, Pagniez D, Lovi V, Rose C, Bauters et al. Glomerular injury in chronic myelomonocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1995;18:479-83.
- Komatsuda A, Miura I, Obtain H, Hamai K, Wakui H, Imai H et al. Crescentic glomerulonephritis accompanied by myeloperoxidase - antineutrophil cytoplasmic antibodies in a patient having myelodysplastic syndrome with trisomy 7. *Am J Kidney Dis* 1998;31:336-40.
- Saitoh T, Murakami H, Uchiumi H, Moridaira K, Maehara T, Matsushima T et al. Myelodysplastic syndromes with nephrotic syndrome. *Am J Hematol* 1999;60:200-4.
- Patiroglu T, Gimduz Z, Patiroglu TE, Ozdemir MA, Dusunsel R. An eleven years old boy with chronic glomerulopathy and myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 1999;23:54.
- Bogdanovic R, Kuzmanovic M, Jovanovic-Basta G, Nikolic V, Ognjanovic M, Bunjevacski G et al. Glomerular injury in myelodysplastic syndromes (abstract). *Pediatr Nephrol* 1999;13:57.

17. Markovic-Lipkovski J, Muller CA, Risler T, Bohle A, Muller GA. Mononuclear leukocytes expression of HLA-class II antigens and of intercellular adhesion molecule 1 in focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron* 1991;59:286-93.
18. Broyer M, Meyrier A, Niaudet P, Habib R. Minimal changes and focal segmental glomerular sclerosis. In: Davison AM, Cameron JS, Grinfeld J-P, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG (Eds). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford University, Oxford 1998;493.
19. Clark AG, Barratt TM. Steroid-responsive nephrotic syndrome. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (Eds). *Pediatric Nephrology*. Lippincott Williams-Wilkins, Baltimore 1999;131.
20. Moorthy AV, Chesney RW. Renal and metabolic effects of extrarenal neoplasms. In: Edelmann CM (Ed). *Pediatric Kidney Disease*. Little, Brown, Boston 1992;1557.
21. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet* 1974;2:556-60.
22. Garin EH. Circulating mediators of proteinuria in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000;14:872-8.
23. Ghiggeri GM, Artero M, Carraro M, Perfumo F. Permeability plasma factors in nephrotic syndrome: more than one factor, more than one inhibitor. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:882-5.

RADOVAN BOGDANOVIĆ
 Institut za zdravstvenu zaštitu majke
 i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“
 11 070 Beograd, Radoja Dakića 8
 Tel./faks: 38111/694-415
 E-mail: maloun@eunet.yu

Рукопис је достављен Уредништву 18. IX 2001. године

ОПСТРУКЦИЈА ДУОДЕНУМА УСЛЕД ХРОНИЧНОГ ПАНКРЕАТИТИСА

Радоје ЧОЛОВИЋ, Никица ГРУБОР, Сергеј ЗОГОВИЋ, Велимир МАРКОВИЋ
Институт за болести дигестивног система Клиничког центра Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Низ опструкционих компликација може настати код болесника с хроничним панкреатитисом. Најчешће су опструкције вода панкреаса и холедохуса, док је опструкција дуоденума ретка, а опструкција колона веома ретка. Стеноза дуоденума услед хроничног панкреатитиса обично је релативна, па хируршко лечење најчешће није неопходно, осим ако се операција не предузима због других опструкционих компликација. Тешке стенозе дуоденума код којих је хируршко лечење неопходно веома су ретке. Приказан је 46 година стар мушкарац који је боловао од хроничног алкохоличарског панкреатитиса, што је довело до скоро потпуне опструкције дуоденума те је било неопходно хируршко лечење. Више од три године после операције болесник је без икаквих тегоба, и уз апстиненцију од алкохола, дијету сиромашну мастима, и супституциону терапију осећа се веома добро – повратио је ранију масу тела и показује тенденцију ка гојењу.

Кључне речи: хронични панкреатитис, дуоденум, опструкција. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Стеноза дуоденума у хроничном панкреатитису је ређа опструкциона компликација ове болести. У већини случајева реч је о релативној стенози, која се може погоршавати у току акутизације панкреатитиса када додатни колатерални едем зида дуоденума и главе панкреаса доведе до појачања стенозе. Она се често смирује конзервативним лечењем. Тешке стенозе су ретке, посебно тзв. циркумференцијска стеноза дуоденума. Од већег броја релативних стеноза које смо током година лечили приказујемо болесника с тешком анулусном, циркумференцијском стенозом, кога смо успешно оперисали.

Приказ болесника

Мушкарац, стар 46 година, током последњих десетак година скоро редовно је конзумирао жестока алкохолна пића. Пре две године, једно време, осећао интензивне болове, због чега је лечен у регионалној болници под дијагнозом хроничног панкреатитиса и дуоденалног улкуса. Од тада је почео повремено да повраћа, у последње време учестало. Обично је повраћао стару храну која је заударала. Изгубио је у маси тела око 10 килограма. Клинички преглед је показао да је болесник потхрањен, а у епигастријуму, нешто удесно од средње линије, палпирао се тумефакт промера неколико центиметара, који је био слабије покретан и углавном безболан. Сви стандардни лабораторијски налази били су у границама нормалних опсега. Леукоцити: $4,4 \times 10^9/L$, $SE = 4 \text{ mm/h}$. Парцијално тромбопластинско време било је мало продужено – 41,2 s (нормално: 26–36). Ултрасонографски налаз: виђени су увећана жучна кеса, без знакова калкулозе, и нехомоген панкреас с увећаном главом у којој се види солидна хипоехогена фокусна промена, промера $46 \times 44 \text{ mm}$. Рендгенским прегледом желуца нађен је, уз хипотону дуоденографију, проширен каскадни желуцац, ослабљене перисталтике, пун остатака хране. Булбус дуоденума је знатно дилатисан (мега-булбус), а иза булбуса знатна стеноза, која је веома ометала пасажу контраста (Слика 1). Венац дуоденума ужег лумена, али очуване мукозе. На ДЗ виђен је мали дивертикулум.

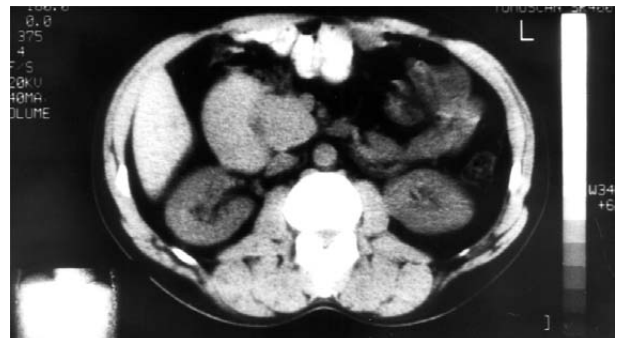
Горња ендоскопија је показала рефлуксни езофагитис трећег степена, пуно садржаја у желуцу, очувану мукозу желуца, дилатисан булбус, а затим супрапапиларно стенозу

дуоденума, која није била пролазна за ендоскоп. Служница дуоденума није показивала промене, па је ендоскопист закључио да стеноза дуоденума није порекла служнице. Ендо-



СЛИКА 1. Преглед желуца показује дилатисан желудац пун остатака хране, дилатисан булбус и јаку циркумференцијску стенозу дуоденума.

FIGURE 1. Dilated stomach with lots of food particles, dilated duodenal bulb and severe circumferential stricture of the duodenum.



СЛИКА 2. Компјутеризована томографија панкреаса показује увећан панкреас.

FIGURE 2. Enlarged pancreas on CT.

скопска рендгеноскопија панкреаса није била извољива.

Компјутеризованом томографијом уочено је да су глава и *procesus uncinatus* панкреаса увећани, у целини хомогене структуре и равномерне хомогене сатурације контраста. Промер унцинатуса је 4,5 cm. Лимфне жлезде у околини нису увећане (Слика 2).

Болесник је оперисан 25.2.1998. године горњом медијалном лапаротомијом. Нађене су бројне адхезије око жучне кесе, која је била дистендисана. Урађена је периперационна холангиографија, која је била нормалног налаза. Папила се налазила врло мало изнад стенозе, тако да се контрастом пунио само проксимални, дилатисани део дуоденума (Слика 3), док пасаж контраста пут дистално није био. Даљом експлорацијом нађена је увећана, чврста глава панкреаса, док су тело и реп били само тврди и фиброзни. Испод и иза доњег дела главе панкреаса нађена је тумефекција величине женске песнице која је залазила у подмезоколични спрат. После мобилизације колоне и ослобађања танког црева, које је у том региону знатно срасло, нађен је асептични апсцес који је садржавао некротични дебрис. На том месту дуоденум је фиброзним процесом био веома сужен. Није било знакова анулусног панкреаса. После евакуације некротичног дебриса, урађени су ваготиomiја трункуса и задња гастројејуностомија по Фон Хакеру. Постоперациони ток је био сасвим нормалан. Више од три године (39 месеци) болесник се осећа добро и уз дијету сиромашну мастима и лековима (дражеје панкреатина) брзо је добио око 10 килограма у маси тела, колико је био изгубио пре операције. У последње време показује склоност ка гојазности. У време писања овог приказа осећа се одлично, гојазан је, а рендгенски преглед желуца показује да се желудац смањивао и да гастројејуностомија нормално функционише. Ендоскопски налаз је нормалан. Резултат теста уреазе је негативан. Сви лабораторијски налази, као и ултрасонографски налаз, потпуно су нормални.

ДИСКУСИЈА

Компликације опструкције хроничног панкреатитиса јављају се код више од две трећине болесника с хроничним панкреатитисом [1]. Стеноза дуоденума или опструкција у току хроничног панкреатитиса сматра се ретком компликацијом, која се јавља код око један посто ових болесника [2, 3]. Према Тејлору (*Taylor*) и сарадницима [4], до 1991. године, у литератури је описано свега 58 случајева опструкције дуоденума. Учесталост стенозе дуоденума у хроничном панкреатитису зависи од тога колики се степен стенозе сматра довољним за дијагностику: на пример, Леви (*Levy*) и сарадници [5], 1993. године, међу 306 болесника с хроничним панкреатитисом стенозу дуоденума налазе код 5,6 посто болесника.



СЛИКА 3. Периперационна холангиографија показује у основи нормално билијарно стабло с папиллом одмах изнад стенозе и пуњење контрастом само дуоденума изнад стенозе.

FIGURE 3. Operative cholangiography with papilla close to the stricture and filling of duodenum only above the stricture.

Захваћеност дуоденума инфламационим процесом у умерено тешком хроничном панкреатитису среће се у око 25 посто рендгенских прегледа гастро-дуоденума, али је стеноза најчешће малог степена и обично последица додатног колатералног едема, који пролази под конзервативном терапијом [3]. Опструкција дуоденума је врло често праћена опструкцијом вода панкреаса, а нешто ређе и жучног вода [4, 5]. Опструкција дуоденума најчешће се јавља током прве године клиничког тока хроничног панкреатитиса [5].

Опструкција дуоденума у хроничном панкреатитису најчешће је последица фиброзног процеса у глави панкреаса и у дуоденуму. Ређе је последица веће цисте главе панкреаса, а најређе апсцеса панкреаса [5, 6]. Стеноза дуоденума је најчешће локализована на другој порцији дуоденума, затим на првој, или целом дуоденуму [3, 5]. Стеноза може настати споро [2], али и брзо, током егзацербације хроничног панкреатитиса [7]. Током неколико година стеноза може бити супклиничка и независна од абзуса алкохола [2], а тек када постане тешка јављају се класични симптоми: мука, повраћање и губитак у маси тела [2].

Дијагноза се поставља лако. Она је суспектна када болесник повраћа или када губи велику количину садржаја сондом. Рендгенски преглед баријумом и ендоскопија довољни су за постављање дијагнозе [8]. Служница дуоденума на месту опструкције интактна је.

Диференцијална дијагностика је обично лака, а заснива се на низу знакова хроничног панкреатитиса. Циркумференцијске стенозе, као код нашег болесника, тешко се могу разликовати од анулусног панкреаса, код кога такође при ендоскопском прегледу на месту стенозе нема промена на мукози. И тешке улкусне стенозе могу диференцијално-дијагностички доћи у обзир.

Терапија стенозе дуоденума у хроничном панкреатитису зависи од степена и узрока стенозе (коллатерални едем услед егзацербације или фиброзна стеноза), нивоа и дужине стенозе, као и од евентуалне сумње на малигнитет [9]. У сваком случају, с хируршким операцијом не треба журити, јер се опструкција дуоденума може спонтано повући, нарочито кад је настала нагло у току умерено тешког хроничног панкреатитиса [3]. Конзервативну терапију тада треба применити бар четири недеље, уз хипералиментацију [3]. Ако је стеноза дуоденума последица коллатералног едема, она ће се повући, а ако је последица фиброзирајућег панкреатитиса, хируршка интервенција ће бити неопходна [3].

Спектар могућих хируршких операција је широк. Понекад само мобилизација дуоденума може бити довољна [6]. Кад је стеноза-опструкција у вези с већом цистом главе панкреаса, њена дренажа ће сама по себи решити проблем опструкције [6]. Најчешће примењивана операција за стенозу дуоденума или опструкцију јесте гастројејуностомија. Према Тејлору и сарадницима [4], код две трећине (од 58) у литератури описаних болесника, успешно се поступило на овај начин. Понекад, ради решавања других а пре свега билијарне опструкције, потребни су додатни

DUODENAL OBSTRUCTION DUE TO CHRONIC PANCREATITIS

R. CHOLOVITSH, N. GRUBOR, S. ZOGOVITSH, V. MARKOVITSH

Institute of Digestive Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

Chronic pancreatitis may cause a number of obstructive complications. Obstructions of the pancreatic and common bile duct are the most frequent, obstruction of the duodenum is rare and obstruction of the colon is very rare. Duodenal stenosis caused by chronic pancreatitis is usually moderate so that the surgical treatment is not necessary except if operation is necessary for other obstructive complications. The severe isolated duodenal stenosis for which surgery is mandatory is rare.

We present a 46-year old male suffering from chronic alcoholic pancreatitis causing almost complete duodenal ob-

struction in whom surgical treatment was necessary. The truncal vagotomy and gastroenterostomy were performed. With abstinence of alcohol, low fat diet and substitute therapy more than 3 years after surgery the patient is symptom-free. He regained the previous weight and shows tendency to become fat.

Key words: Chronic pancreatitis, duodenum, obstruction. (SRP ARH CELOK LEK).

поступци с бајпасом. У групи од 24 разне врсте поступака с бајпасом, одличан резултат је постигнут практично код свих болесника [8]. Поступци дренаже, сами или у комбинацији, праћени су малим морбидитетом и редовно клиничким побољшањем, те могу бити боље решење од ресекционих операција [1, 4, 6, 10, 11]. Последњих година постоји тенденција ка ресекционим операцијама главе панкреаса, јер се промене у њој сматрају генератором хроничног инфламационог процеса [12–14]. Ресекција је препоручљива и када постоје удружене опструкције дуктуса холедохуса, Вирсунговог канала и стенозе вене порте, јер се њоме истовремено решавају сви ови проблеми [12, 15]. Ресекција главе панкреаса класичном Випловом операцијом или пилорус-презервишућом операцијом индикована је када је неопходно да се ублажи бол [16] и када се малигнитет не може искључити [9]. Ресекција дела главе и врата панкреаса по Бегеровом методу такође се све чешће примењује [15, 17].

Ипак, и поред свега, потреба и врста хируршке операције морају се индивидуализовати и реално проценити ризици операције и могућности болесника, и за сваког болесника одабрати најбоље и најмање ризично решење [10]. Код болесника с тешком стенозом дуоденума, као што је случај код нашег болесника, од ресекционих операција дошле би у обзир само класична или пилорус-презервишућа цефалијска дуоденопанкреатектомија.

ЛИТЕРАТУРА

1. Huizinga WK, Baker LW. Surgical intervention for regional complications of chronic pancreatitis. *Int Surg* 1993;78:315-9.
2. Condit JR Jr, Wong DK. Chronic pancreatitis progressing to duodenal obstruction in the absence of classic symptoms. *Henry Ford Hosp Med J* 1991;39:52-5.

3. Bradley EL Jr, Clement JL Jr. Idiopathic duodenal obstruction: on unappreciated complication of pancreatitis. *Ann Surg* 1981;193:638-48.
4. Taylor SM, Adams DB, Anderson MC. Duodenal stricture: a complication of chronic fibrocific pancreatitis. *South Med J* 1991;84:338-41.
5. Levy P, Lesur G, Belghiti J, Fekete F, Bernades P. Symptomatic duodenal stenosis in chronic pancreatitis: a study of 17 cases in a medical-surgical series of 306 patients. *Pancreas* 1993;8:563-7.
6. Aranha GV, Prinz RA, Greenlee HB, Freeark RJ. Gastric outlet and duodenal obstruction from inflammatory pancreatic disease. *Arch Surg* 1984;119:833-5.
7. Herzig B, Zlamal M. Duodenal obstruction as a complication in acute exacerbation of chronic pancreatitis (english obstr.). *Rozhl Chir* 1992;71:396-8.
8. Uravic M, Štimac D, Rubinić M, Kovač D, Zilli M, Petrosić N et al. Duodenal obstruction from chronic pancreatitis. *Minerva Chir* 1997;52:885-9.
9. Satake K, Umeyama K. "Idiopathic" duodenal obstruction due to chronic pancreatitis. *Am Surg* 1984;50:534-7.
10. Sugerman HJ, Barnhart GR, Newsome HH. Selective drainage for pancreatic, biliary and duodenal obstruction secondary to chronic fibrosing pancreatitis. *Ann Surg* 1986;203:558-67.
11. Schoon IM, Gamclon R. Persistent duodenal obstruction secondary to pancreatitis. Report of two cases. *Acta Chir Scand* 1983;149:801-4.
12. Ashley SW, Reber HA. The Whipple operation: The classical surgical procedure to treat chronic pancreatitis. *Dig Surg* 1996;13:113-7.
13. Büchler MW, Friess H, Baer HU, Neoptolemas JP. Surgical treatment of chronic pancreatitis: New standards. *Dig Surg* 1996;13:66.
14. Traverso LW, Kozarek RA. Long-term follow-up after pylorus preserving pancreatoduodenectomy for severe complications of chronic pancreatitis. *Dig Surg* 1996;13:118-26.
15. Friess H, Müller MW, Büchler MW. Which is better operation in chronic pancreatitis: Pylorus preserving Whipple or duodenum-preserving pancreatic head resection? *Dig Surg* 1996;13:141-9.
16. Makrauer FL, Antonioli DA, Banks PA. Duodenal stenosis in chronic pancreatitis: clinicopathological correlations. *Dig Dis Sci* 1982;27:525-32.
17. Büchler MW, Berber P, Beger HG, Friess H. The duodenum-preserving operation in chronic pancreatitis. *Dig Surg* 1996;13:127-33.

RADOJE ČOLOVIĆ

Institut za bolesti digestivnog sistema

Klinički centar Srbije

11 000 Beograd, Koste Todorovića 6

Tel.: 011/361-0-715, lok. 133)

АЛЕРГИЈСКА БРОНХОПУЛМОНАЛНА АСПЕРГИЛОЗА

Гордана ИВКОВИЋ-КРСТИЋ¹, Јасмина ЉАЉЕВИЋ²,

1. Интернистичко одељење Дома здравља „Стари град”, Београд; 2. Клиничко-болнички центар „Бежанијска коса”, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Алергијска бронхопулмонална аспергилоза је алергијска болест плућа коју одликују имунске реакције на гљивицу *Aspergillus fumigatus* која се налази у дисајном стаблу и доводи до појаве инфилтрата у плућима уз припадајућу централну бронхијектазију. Учесталост алергијске бронхопулмоналне аспергилозе код болесника с хроничном бронхијалном астмом јесте од 1 до 2 посто [1, 2]. Описују се пет стадијума алергијске бронхопулмоналне аспергилозе: акутни, ремисија, егзацербација, зависан од кортикостероидних лекова и фиброзни стадијум. Мерила за дијагностику алергијске бронхопулмоналне аспергилозе деле се на главна мерила и на споредне особености. Главна дијагностичка мерила алергијске бронхопулмоналне аспергилозе су: бронхијална астма, инфилтрати у плућима, периферна еозинофилија (више од 1000 у милиметру кубном), позитиван резултат раног кожног теста с гљивицом *Aspergillus fumigatus*, преципитини на *Aspergillus fumigatus*, повишени нивои имуноглобулина *E* (*IgE*) у серуму и централна бронхијектазија. У споредне дијагностичке особености за алергијску бронхопулмоналну аспергилузу спадају: подаци о браонкастим чепањима у испљувку, позитивни резултат културе гљивице *Aspergillus fumigatus* из испљувка и повишене концентрације *IgE* (и *IgG*) специфичних антитела на *Aspergillus fumigatus*. Бронхопровокациони тест с алергеном аспергилуса не користи се из више разлога: могућа акутна опструкција дисајних путева, продужена бронхијална хиперреактивност и спорна осетљивост и специфичност теста. Лечење алергијске бронхопулмоналне аспергилозе зависи од изражености и стадијума болести. Пронизон (преднисон) је и надаље главно фармакотерапијско средство за алергијску бронхопулмоналну аспергилузу у акутним епизодама и поновљеним егзацербацијама. Антифунгусни лекови, као кетоконазол (флуконазол), ублажују симптоме астме и смањују дозу кортикостероидних лекова. Не препоручује се примена аспергилуса у имунотерапији алергијске бронхопулмоналне аспергилозе, јер може да изазове васкулитис на бази имунских комплекса који се формирају из антитела антиген-*IgG* и комплемента.

Кључне речи: алергијска болест плућа, бронхијална астма, фиброза. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Алергијска бронхопулмонална аспергилоза је алергијска болест плућа, а настаје због сензибилизације на гљивицу аспергилус фумигатус, ређе на аспергилус теренс, аспергилус флаvus, аспергилус нидуланс, аспергилус нигер, аспергилус оризеа и аспергилус охрацеус. Ова болест се најчешће јавља у комбинацији с алергијском бронхијалном астмом код око 1–2 посто тих болесника, код 10 посто болесника с цистичном фиброзом плућа, а може да се испоји и као самостално обољење. Учесталост алергијске бронхопулмоналне аспергилозе у односу на општу популацију није позната [1, 2].

Гљивице аспергилуси су термотолерантне на температури од 15 до 53°C. У природи су у облику спора које се налазе у влажном земљишту, саксијама цвећа, трави, шуми, трулом поврћу, измету птица, трулом сену и уопште у спољном ваздуху. Из таквих средина споре инхалацијом доспевају у дисајне путеве, где се нормално не настанују, а ако се ту задрже могу да изазову неку од болести наведених у табели 1.

Као што се види, аспергилуси доводе до болести у од раније постојећим условима, где изазивају сензибилизацију, а код болесника с општом имунолошком дефицијенцијом (сида и малигне болести у завршној фази) испољавају и инвазивна својства.

*Епидемиолошка ситуација алергијске
бронхопулмоналне аспергилозе*

У нормалним условима, када је реч о здравим особама, споре аспергилуса се после удисања не задржава-

ју у дисајним путевима, већ се одмах елиминишу. То се остварује захваљујући урођеном (неспецифичном) имунитету. При томе се уклањање спора аспергилуса остварује у пет нивоа. Први ниво чине ћелије епитела дисајних путева које представљају физичку баријеру и спречавају продирање већих честица (спора) у дисајне путеве. У оквиру другог нивоа, мукусни покривач обавија споре аспергилуса, па се оне кинетичком дисајних путева и кашљем избацују из плућа. Ако се споре аспергилуса не избаце првим и другим механизмом, ступа у дејство трећи у склопу кога на појаву спора реагују ћелије епитела и луче протеине који поседују директну антимицропску активност. Ту спадају: лизозоми, антилеукопротеаза, бета-детензин-један и лактоферин. На овај начин „умртвљеним” спорама опсонизацију врше сурфактант-А, сурфактант-Д, манозом-везани протеин/лектин, комплемент и секретори имуноглобулин А. У петом нивоу одбране опсонизоване споре фагоцитишу алвеолне макрофагне ћелије, моноците и неутрофилне леукоците. Од брзине овог процеса, тј. убијања спора аспергилуса, зависи да ли ће

ТАБЕЛА 1. Болести респираторног система изазване аспергилусом (*Varkez* 1998 [2]).

Сапрофит – интракавитарна колонизација аспергилусом, аспергилома.
Сензибилишући агенс – хиперсензитивна пнеумонија, алергијски ринитис, алергијски синуситис.
Алергијска бронхијална астма.
Алергијска бронхопулмонална аспергилоза.
Инвазивни агенс – трахеобронхитис, хронично некротизирајућа аспергилоза, инвазивна плућна аспергилоза, аспергилусни емфизем плућа, аспергилоза орбите.

и код здравих особа настати оштећења епителних ћелија и секундарно ожиљавање (могућа, али ређа појава) на месту деловања токсина (протеаза) и излучених цитокина макрофагних ћелија (интерлеукин-један-бета и алфа-фактор некрозе тумора).

Као што се из изложеног види, и код здравих особа неспецифична одбрана против спора аспергилуса није увек и најцелесходнија. Најбоље је ако се она оствари у оквиру мукусно-транспортног система и деловања антифунгусних протеина, а непотпуна је ако у њој учествују фагоцити (алвеолне макрофагне ћелије, моноцити и неутрофилни леукоцити). Болесници с алергијском бронхопулмоналном аспергилозом у највећем броју су атопичари, а код њих је, *a priori*, смањена неспецифична одбрамбена способност (урођени имунитет). То се односи на све нивое неспецифичне одбране: смањену физичку баријеру ћелија епитела, смањену способност мукусно-транспортног система, мању вредност антифунгусних протеина, слабију опсонизацију и успорену и непотпуну фагоцитозу у склопу које се не убијају све споре аспергилуса. Код ових особа постоји много већа могућност да се при првом и поновљеним контактима не убију све споре аспергилуса и да оне, путем својих егзотоксина, доведу до сензибилизације особе, а касније и до клиничких појава болести алергијске бронхопулмоналне аспергилозе. Ово је први уочио Куруп (1984) који је негирао да је алергијска бронхопулмонална аспергилоза болест средњег животног доба, од 20 до 50 година старости, и изнео доказе да се први симптоми те болести најчешће откривају код деце до 10 година живота, а да је клиничко испољавање алергијске бронхопулмоналне аспергилозе код одраслих особа рецидив те болести [3–5].

За сензибилизацију и касније испољавање клиничких испитивања симптома алергијске бронхопулмоналне аспергилозе одговорни су солубилни и партикулни егзотоксини аспергилуса фумигатуса или неког другог из те врсте гљивица. Солубилни егзоантигени у малим количинама у облику алергена пролазе кроз све слојеве зида дисајних путева и долазе у контакт с макрофагним ћелијама. Ове ћелије у функцији антиген-презентујуће ћелије преносе информације помажућем лимфоциту T нулте класе (Th_0), који врши поларизацију у правцу лимфоцита Th_2 . Ови се затим умножавају и лучењем интерлеукина-четири ($IL-4$), путем лимфоцита B , доводе до образовања специфичних антитела IgE и $IgG4$. То је класичан, први тип анафилактичке преосетљивости с реакцијима и клиничким испољавањем синдрома астме.

Истовремено, лимфоцити Th_2 , путем $IL-5$ актившу и умножавају еозинофилне леукоците који учествују у реакцијама анафилактике.

У процесу сензибилизације особа оболелих од алергијске бронхопулмоналне аспергилозе, осим солубилних антигена учествују и партикулни антигени. То су моћни антигени који у облику протеаза делују у много већим количинама него солубилни антигени. Партикулни антигени протеазе пробијају зид дисајних путева на местима ранијих ожиљака, а затим, као и солубилни алергени, контактирају с антиген-пре-

зентујућим ћелијама. Ове ћелије, као и у ранијем случају, преносе информацију ћелијама Th_0 , које на ову партикулну врсту антигена реагују тако што истовремено актившу лимфоците и Th_1 и Th_2 . Из овог двоструког активисања ојачава се реакција анафилактике и повећава еозинофилија, али се истовремено формира и позни тип преосетљивости, поред имунокомплексног, услед стварања антитела $IgG1/3$ и IgA . Специфична антитела IgG за аспергилус налазе се у ткивима и у крви, док се специфична антитела IgA за аспергилус највећим делом налазе и у ткивима, где се и стварају. Из наведеног тока сензибилизације јасно се види да код болесника с алергијском бронхопулмоналном аспергилозом, осим анафилактичког и имунокомплексног типа преосетљивости, учествује и четврти, позни тип преосетљивости, који је одговоран за појаву гранулома и деструктивно-фиброзне промене паренхиме плућа. У оваквом тумачењу механизма сензибилизације код особе с алергијском бронхопулмоналном аспергилозом јасно је што услед двоструког деловања, солубилног и партикулног антигена аспергилуса на лимфоците Th_2 , поред велике заступљености антитела IgE на аспергилус, постоји и локална еозинофилија и велики број еозинофилних леукоцита у крви. У сензибилизационој средини, као и у свим алергијским реакцијама, поновни контакт с алергенима аспергилуса испољава се клиничким симптомима болести [6, 7].

Клиничка слика болесника с алергијском бронхопулмоналном аспергилозом

Клиничка слика болесника с алергијском бронхопулмоналном аспергилозом може се испољити на више начина. Најбоље је да се већ при првом испољавању болест препозна, адекватно дијагностикује и лечи, уз елиминацију узрочника, што би довело до трајне ремисије болести. Много се чешће дешава да болест после првог испољавања улази у привремену ремисију, после које наступају рецидиви, из којих болесник ретко излази. Најчешће се на основи рецидива, који

ТАБЕЛА 2. Најзначајнији параметри за потврду алергијске бронхопулмоналне аспергилозе према стадијумима [2].

Стадијуми	Први, акутни	Други, ремисија	Трећи, рецидив	Четврти, зависан од кортикостероидних лекова	Пети, фибрози
Клинички знаци	Као астма	0	Као астма	Варира	Фиброза
Инфилтрати	+	0	+	+	+ или ±
Бронхиектазије	+	+	+	+	+
Фиброза	0	0	0	±	+
FEV ₁	Смањен	Нормалан	Смањен	Мали	Веома мали
VC	±	Нормалан	Смањен	Мали	Веома мали
TLC	Нормалан	Нормалан	Смањен	Мали	Веома мали
IgE	+++	+	+++	++	+
IgE-ab	+	±	+	±	±
IgG-ab	+	±	+	±	±
Преципитини	+	±	+	±	±
Еозинофилни леукоцити	+++	+	+++	±	±

се понављају на 2 до 5 година, понекад и 11 година, од овог стадијума развија тзв. кортикостероид-зависни облик болести, који после више година прелази у фиброзни стадијум болести. Због велике учесталости оваквог тока болести Патерсон (*Patterson*) и сарадници су још 1982. године болеснике с алергијском бронхопулмоналном аспергилозом сврстали у пет клиничких стадијума. То су: акутни стадијум, ремисија болести, рецидив болести, стадијум зависности од кортикостероидних лекова и фиброзни стадијум. У акутној фази и у рецидивима болест се испољава повишеном температуром тела, општом слабашћу, презнојавањем, уз кашаљ с искашљавањем браонкастог испљувка у коме се могу наћи хифе, споре аспергилуса, а често и сукрвица. На плућима се код тих болесника, осим визинга и високотонских звиждука, често аускултује ослабљено дисање и шушњеви. На радиографији плућа се виде инфилтрати који захватају алвеоле и интерстицијум плућа, а испољавају се у облику нејасних сенки, које у фазама егзацербације болести добијају изглед гранулома [1, 2, 8].

Код болесника који су постали резистентни на кортикостероидне лекове увелико постоји фиброза плућа, која подсећа на есенцијалну фиброзу плућа типа синдрома Хаман-Рич. У свим стадијумима болести постоји централна бронхиектазија у којој се развија лоптаста творевина аспергилуса настала од мицелија, испреплетаних с отпацама фибрина, слузи и ћелија, чврсто спојена са зидом дисајног пута, што се рендгенолошки одликује полумесечастим слојем ваздуха који аспергилон одваја од шупљине. Нажалост, она се недовољно истражује и често превиди. За постављање дијагнозе алергијске бронхопулмоналне аспергилосе, осим клиничке слике, неопходно је вишеструко снимање плућа, испитивање тестова функције плућа (*FEV₁*, *VC*, *TLC*) [1, 2, 5, 7].

Од лабораторијских анализа обично се на 6 недеља, касније на 6 месеци, мере нивои имуноглобулина *E*, специфичних антитела класе *IgE* и *IgG* на аспергилус, преципитина и број еозинофилних леукоцита у крви.

Од резултата лабораторијских анализа најиспољенији су еозинофилија, која може да буде већа од 1000 *mm³* и имуноглобулин *E*, који код неких болесника досеже преко 1500 *ng/mL* (нормално, до 100 *ng/mL*) [8].

У постављању дијагнозе алергијске бронхопулмоналне аспергилосе често се праве грешке, па су Патерсон и Гринбергер (*Greenberger*) [1], 1995. године, ревидирали дијагностичка мерила за ову болест (Табела 3).

Неопходно је да се од ових осам услова код болесника потврде најмање четири, од којих су најважни-

ји: позитиван резултат кожног теста с аспергилусом, уз клинички синдром астме, повишени нивои имуноглобулина *E* и налаз антитела *IgE* и *IgG* на аспергилус. Централна бронхиектазија увек постоји, али се тешко дијагностикује, па ако се не уочи не сме се искључити дијагноза ове болести.

Лечење болесника с алергијском бронхопулмоналном аспергилозом

Лечење болесника с алергијском бронхопулмоналном аспергилозом сложено је и усклађено са стадијумом болести. Последњих година се, ради одређивања терапије, користе поред других дијагностичких помагала резултати који се добијају анализом бронхоалвеоларног испирка. Код ових болесника, у активној фази болести, у дисајним путевима налазе се споре аспергилуса и повишени нивои *IL-4*, *IL-5*, *TNF- α* , *IL-1* и *IL-8*. У бронхоалвеоларном испирку су нешто мање заступљени цитокини позне преосетљивости (*Th₁*) *IL-2*, интерферон-гама, *IFN*-гама, а уопште се не констатују *IL-6* и *GM-CSF* (*granulocyte-monocyte colony-stimulating factor*).

У активној фази болести примењује се пронизон у дози од 0,5 *mg/kg* дневно, у току 2 недеље, па се та доза постепено смањује на 10 *mg/II* дана, у току 3 месеца. Уколико се не постигне ремисија болести доза пронизона се повећава на 60 *mg* дневно у току 2 недеље, а у терапију се уводи флуконазол, у дози 200-400 *mg* дневно и на 200 *mg* дневно остаје до годину дана, а пронизон се од 60 *mg* смањује постепено и као доза одржавања оставља на 10 *mg/II* дана 3 месеца. Последњих година се размишља да се у овој фази, поред описаних лекова, уведу и цитокини, и то *IL-10*, за који се зна да делује инхибиционо и на *Th₁* и на *Th₂* и анти *IL-4*, а да се болесницима код којих се не добија задовољавајуће смањење имуноглобулина *E* дода још и *IL-12*, као превенција позног типа преосетљивости. Нажалост, примена цитокина још увек није могућа, јер они имају кратак полуживот, али се новом технологијом њихова примена у будућности не искључује. Кортикостероидни лекови се на исти начин примењују и у рецидиву болести, а код болесника у кортикостероид-зависном стадијуму, осим пронизона од 10 и 15 *mg* наизменично, често се примењују и антибиотски лекови. Код болесника с фиброзом нема изгледа за побољшање; они се лече симптомски, а с развојем инсуфицијенције срца због плућне хипертензије морају се применити диуретска и кардиотонична средства [7, 9, 10]. Кортикостероидни лекови су главно терапијско средство у лечењу ових болесника, јер поред општег антиинфламационог деловања, у дозама од 30 до 60 *mg* дневно, делују на спој хифа аспергилуса са зидом дисајне цеви у бронхиектазијама, што доприноси њиховом избацивању путем кашља. Кортикостероидни лекови су моћни лекови с испољеним инхибиционим деловањем на локалне еозинофилне леукоците, као и на еозинофилне леукоците у периферној крви. То деловање се базира на доказаним чињеницама да гликокортикоидни лекови делују инхибиционо на срж кости у смислу мањег стварања еозинофилних леукоцита, да

ТАБЕЛА 3. Коригована мерила за дијагностику алергијске бронхопулмоналне аспергилосе (*Patterson, Greenberger* 1995 [1]).

1. Астма
2. Садашњи или ранији инфилтрати на плућима
3. Позитиван резултат прик-теста с алергеном аспергилуса
4. Повишени нивои укупних <i>IgE</i> у серуму (>1000 <i>ng/mL</i>)
5. Еозинофилни леукоцити у крви (>1000 <i>mm³</i>)
6. Преципитини у серуму на аспергилус
7. Централна бронхиектазија
8. <i>IgE-ab</i> и <i>IgG-ab</i> на аспергилус фумигатус

убрзавају њихову апоптозу, смањују њихову адхезивност, дијапедезу у плућима и дегранулацију, уз мање ослобађање главног базичног протеина, еозинофилног катјонског протеина и еозинофилног неуротоксина [11, 12]. Годину дана после успеле ерадикације спора и завршене терапије флуконазолом препоручује се радикална хируршка интервенција с оперативним елиминисањем централне бронхијектазије.

Диференцијална дијагноза алергијске бронхопулмоналне аспергилозе зависи од стадијума у коме је постављена дијагноза ове болести. Уколико је то урађено у мирној фази болести, када постоји углавном еозинофилија, онда треба искључити друге болести с еозинофилијом: Лефлеров синдром, тропску плућну еозинофилију, лековима изазвану еозинофилију, инфестацију паразитима и хипереозинофилни синдром. Иначе, у активној фази болести треба искључити бронхијалну астму друге генезе.

Прогноза болесника с алергијском бронхопулмоналном аспергилозом зависи од времена када је постављена дијагноза. Ако се болест рано препозна и комплетно излечи, уз примену антифунгистичних лекова, пронизона и хируршке интервенције, прогноза је добра. Прогноза је најгора ако се болест препозна у IV и V стадијуму болести, када је преживљавање кратко, највише до 2 године [1, 2, 5, 7, 10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Patterson R, Greenberger PA. Bronchopulmonary Aspergillosis. Oceanside Pubb, Providence 1995.
2. Patterson R, Grammer ZC, Greenberger PA. Allergic Diseases Diagnosis and Management. 5th ed. Lippincott-Raven, Philadelphia 1997.
3. Varkey B. Allergic bronchopulmonary aspergillosis clinical perspective. Immunol Allergy Clinics 1998;3:479-501.
4. Bush RK. Molecular biology of allergens. Immunol Allergy Clinics 1998;535-63.
5. Kauffman HK, Tomee JFC. Inflammatory cells and airway defense against *Aspergillus Fumigatus*. Immunol Allergy Clinics 1998;18(3):619-64.
6. Kurup VP, Apter AY. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Immunol Allergy Clinics 1998;18(3):471-694.
7. Knutsen AP, Chanhan V, Slavin RG. Cell-mediated immunity in allergic bronchopulmonary aspergillosis. Immunol Allergy Clinics 1998;18(3):575-99.
8. Usha-Sarma P, Banerjee B, Bir N, Kurup VP. Immunodiagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Immunol Allergy Clinics 1998;18(3):525-47.
9. Fink JN. Therapy of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Immunol Allergy Clinics 1998;18(3):655-60.
10. Roberts AM, Walker MR. Allergic Mechanisms and Immunotherapeutic Strategies. John-Wiley, New York 1997.
11. Szefer SJ, Lenng Dym. Corticosteroids in respiratory allergy. Immunol Allergy Clinics 1999;19(4):653-836.
12. Simon H-U. Eosinophil apoptosis: pathophysiologic and therapeutic implications. Allergy 2000;55(10):910-5.

GORDANA IVKOVIĆ-KRSTIĆ
11 000 Beograd, Nebojšina 2
Tel.: 011-444-3370

АСИМПТОМСКА КАРОТИДНА БОЛЕСТ – РАНО ОТКРИВАЊЕ

Ђорђе РАДАК¹, Зоран РАНЧИЋ², Драган СТОЈАНОВИЋ¹

1. Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње”, Београд; 2. Хируршка клиника Клиничког центра, Ниш

КРАТАК САДРЖАЈ: Асимптомска каротидна болест подразумева стеноичне лезије на каротидној бифуркацији и/или унутрашњој каротидној артерији код болесника који је без симптома мождане исхемије. Рутинска рана детекција (скрининг) асимптомске каротидне болести врши се откривањем каротидног шума и прегледом ултразвуком, што није обавезно, али се препоручује код одраслих особа с високим ризиком за обољење. Дуплекс-ултрасонографијом се обавља скрининг следећих категорија болесника: 1. болесници са шумом над каротидном артеријом; 2. болесници с периферним васкуларним обољењем; 3. у склопу припреме за кардиоваскуларне хируршке операције; и 4. код болесника раније оперисаних због каротидне симптоматологије. Већина скринингом откривених асимптомских стеноза каротидних артерија умереног је степена, па се операција не препоручује. Ипак, откривена каротидна стеноза пружа шансу за елиминацију фактора ризика и медикаментним лечењем.

Кључне речи: каротидна болест, асимптомска, откривање. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Цереброваскуларне болести су поремећаји код којих је један или више крвних судова мозга примарно оштећен патолошким процесом, а део мозга или цео мозак пролазно или трајно оштећен исхемијом или крвављењем. Различита су мерила за класификацију цереброваскуларне болести: патоанатомски супстрат (исхемијске или хеморагијске цереброваскуларне болести), патогенетски механизам (тромбозиски, емболијски, хемодинамски), топографија (анатомска локализација и величина церебралне лезије), екстензивност и природа лезија (фокусне и глобалне), клинички ток (акутан и хроничан), клиничко испољавање (асимптомско и симптомско) [1–7].

Асимптомска цереброваскуларна болест је лезија екстракранијалних и/или интракранијалних крвних судова која се не испољава клиничким знацима и симптомима [8]. Асимптомска каротидна болест подразумева промене у виду стенозе на каротидној бифуркацији и/или унутрашњој каротидној артерији код болесника који није имао симптоме исхемије мозга.

Стеноза каротидне артерије најједноставније се дијагностикује ултразвуком (*duplex scan*), при чему се добијају подаци о степену стенозе, врсти плака (атеросклеротски, улцерисани, компликовани), као и хемодинамском значају стенозе. Раније је велики значај придаван налазу систолног шума над каротидном артеријом. Данас је јасно да је шум само неспецифични показатељ атеросклерозе каротидних артерија [1–7].

Епидемиологија асимптомске каротидне болести
Цереброваскуларне болести су водећи узрок инвалидитета (физичког и неуропсихолошког) у свету [1–7]. Према морталитету, цереброваскуларним болестима припада треће место, иза кардиоваскуларних и малигних обољења [1–7]. Најдрастичнији облик цереброваскуларне болести је шлог (синоними: апоплексија, мождани удар, цереброваскуларни инсулт, *stroke*) [2].

Готово једна половина болесника хоспитализованих због акутних неуролошких обољења јесу болесници с дијагнозом шлога. Једногодишње преживљавање после шлога је око 52 посто, а петогодишње око 30 посто. Водећи узрок смртности после шлога је конкомитантна цереброваскуларна болест. Око половина преживелих болесника после шлога је с тешким последицама, а трећина болесника остаје неспособна за живот без туђе помоћи [5–8].

Инцидентација

Годишња инциденција можданог удара за сва животна доба износи 2 на хиљаду становника. Годишња инциденција можданог удара за популацију старију од 65 година јесте од 20 до 40 на хиљаду становника [2–4]. У нашој земљи се процењује да је сваке године око 25 000 нових болесника с можданим ударом.

Преваленција

Тренутно, у општој популацији исхемију мозга различитог степена доживео је скоро један од стотину људи. Преваленција шлога је скоро пет на сто, у популацији преко 65 година старости [1–6].

Квалитет живота

Међу болесницима који преживе шлог, две трећине остају перманентно до извесног степена онеспособљени за живот [1–7]. Хронична церебрална исхемија оставља последице у когнитивном, интелектуалном, афективном и сексуалном животу болесника (*Quality of life*), с тенденцијом да напредује до потпуне детериоризације неуропсихолошког статуса у смислу васкуларне деменције [6–8].

Трошкови лечења

Укупни годишњи материјални трошкови директни и индиректни (губитак у продуктивности услед инвалидности и морталитета) за лечење шлога у САД,

1994. године, процењени су на 30 милијарди америчких долара. Шлог оставља за собом болеснике који су трајно онеспособљени физички, ментално и емоционално. Нема адекватне неуролошке, нити физикалне терапије за овако хендикепиране особе. Шлог је велика лична, породична и социјална трагедија.

Патогенеза

Цереброваскуларне болести, које могу довести у свом крајњем стадијуму до шлога, у око 70 посто случајева су исхемијске генезе, а око 30 посто узрока шлога чини хеморагија (интрацеребрална и/или субарахноидна). Код исхемијских болести, које обухватају атероматозне, тромбозиске и емболијске лезије на церебралним и церебралним крвним судовима, последице су исхемија, инфаркција и некроза ткива мозга. Клинички се испољавају као пролазни исхемијски атак, реверзибилни исхемијски неуролошки дефицит, инсулт у развоју и комплетни (завршени) цереброваскуларни инсулт (шлог, *stroke*).

Асимптомска, а нарочито симптомска стеноза каротидне артерије, знатно повећава ризик од шлога [12, 13]. Лезије у виду стенозе на каротидним артеријама узрок су 50–80 посто исхемијских лезија мозга, што значи да се хируршким лечењем може спречити исхемијски инфаркт мозга.

Тестиови скрининга за асимптомску каротидну болест

Идентификација болесника с асимптомском каротидном стенозом настаје као (1) узгредни налаз, током рутинске аускултације каротидних артерија, или (2) у склопу скрининг-програма када трагамо за лезијама каротидних артерија код ризичне популације. Рутински скрининг асимптомске каротидне болести чини се (1) детекцијом каротидног шума аускултацијом и (2) прегледом каротидних артерија помоћу ултразвука.

Детекција каротидног шума аускултацијом клинички је широко примењив метод, али је његова поузданост мала. Клиничка интерпретација аускултационог налаза је субјективна [16]. Шум који се региструје над каротидним артеријама може бити последица стенозе у пределу каротидне бифуркације или пропагисани кардиогени шум (стеноза аортног ушћа), последица торзије унутрашње каротидне артерије итд. Осим тога, могућно је да хемодинамски знатна стеноза каротидне артерије буде без пратећег шума [16, 18, 21]. Каротидни шум наговештава значајан налаз артериографијом, са сензитивношћу од 63 до 76 посто и специфичношћу од 61 до 76 посто. Сматра се да је каротидни шум чешће неспецифични знак атеросклерозе него што је индикатор фокусне стенозе која претходи церебралном инсулту [17–20]. Ипак, пратећи популацију с каротидним шумом, нађено је да је стеноза каротидних артерија, већа од 75 посто, удружена са стопом истостраног можданог удара од 2,5 посто за годину дана [17, 18]. Асимптомски болесници са шумом над каротидном артеријом, у сваком случају су с апсолутном индикацијом за даље неинвазивно ангио-неуролошко испитивање.

Напуштена је примена фоноангиографије, окулоплетизмографије, доплерске ултрасонографије, офталмодинамометрије, термографије, а дуплекс-сонографија је постала суверен дијагностички метод.

Преглед каротидних артерија артериографијом, при коме се комбинује с доплерском ултрасонографијом и тзв. бе-модом (морфолошка анализа), назива се дуплекс-сонографија. Она показује оно што ангионевролога и васкуларног хирурга највише интересује: морфологију лезија артерија (применом бе-мод) и хемодинамске ефекте лезија артерија (применом доплерског таласа). Дуплекс-сонографија омогућава анализу: степена стенозе, композиције атеросклерозног плака (хомогеност/хетерогеност), емболигености површине и хемодинамских својстава протока крви.

Хемодинамски ефекти лезија артерија могу се дефинисати помоћу детектора пулсирајућег доплерског сигнала и спектралне анализе.

Спектралном анализом фреквенције и амплитуде доплерског сигнала региструју се следеће појаве:

Испред стенозе доплерски сигнал је ослабљен и ниже фреквенције услед смањеног протока крви (код сигнификантних стеноза и оклузија);

У нивоу (и иза) стенозе брзина протока крви се повећава, па расте и фреквенција рефлектованог сигнала. Ако је стеноза каротидне артерије од 50 до 80 посто, вршна фреквенција (*peak frequency*) је преко 4 KHz (брзина протока је преко 140 cm/s). Енд-дијастолна фреквенција је у тим условима већа од 4,5 KHz;

Непосредно иза стенозе настаје турбуленција струје крви, што се региструје као ширење систолног спектра (*spectral broadening*).

На основу максималне систолне, енд-дијастолне и средње брзине протока крви (проксимални део заједничке каротидне артерије) могу се израчунати:

индекс резистенције (*resistance index*) и индекс пулсатилности (*pulsative index*). Нормална величина индекса резистенције је 0,55 до 0,75, а, уколико је повишен, вероватно постоји дистална стеноза артерије. Величине индекса пулсатилности смањују се с редукцијом система артерија.

Такозвани имидинг протока у боји (*color-flow imaging*) омогућаје процену брзине протока крви (*flow velocity*) на основу промене фреквенције рефлектованог доплерског сигнала, у сегменту који анализујемо. Пулсирајући доплерски сигнал се после рефлектовања од протока крви трансформише у слику протока у боји у целој артерији, с приказом суседног крвотока у вени. Венски проток је у плавој боји. Турбуленција и убрзање протока у артерији приказују се светлијим нијансама црвене боје.

Морфолошка својства лезија артерија дефинишу се применом бе-мод. Добијају се прецизни морфолошки подаци о величини плака, конфигурацији површине плака (егзулцерација, тромб уза зид), хистолошком саставу плака (фиброзни, калцификовани, хеморагија у плаку). Када се упоређи с артериографским налазом, дуплекс-сонографија каротидних артерија показује сензитивност око 83–86 посто, а специфичност око 89–94 посто [23]. Међутим, у по-

ређењу с интраоперационим налазима запажа се да је ултрасонографија прецизнија у приказивању структуре плака (хеморагија у плаку, улцерација, тромбоза уза зид суда) него ангиографија [23, 25]. У многим великим медицинским центрима данас се индикације за хируршко лечење постављају на основу оваквог налаза ултразвуком, без ангиографије. Скрининг болесника са шумом над каротидном артеријом или периферним васкуларним болестима обавља се дуплекс-сонографијом у склопу припреме за велике кардиоваскуларне захвате или после хируршке интервенције због лезија на каротидним артеријама (контралатерално).

Ефекти ране детекције асимптомске каротидне болести

Значај ране детекције асимптомске каротидне болести вишеструк је :

1. Болесник и лекар постају свесни асимптомске каротидне болести, коју треба надгледати и лечити;
2. Јавља се мотивација код болесника да умањи факторе ризика на које се може утицати (артеријска хипертензија, пушење дувана, физичка инактивност);
3. Могућа је терапија лековима: антитромбоцитним (ацетилсалицилна киселина, тиклопидин), антиоксидантним, регулисање липидног статуса;
4. Прибегавање хируршком лечењу (каротидна ендартеректомија) када то постане неопходно.

Болесници с асимптомском стенозом каротидних артерија морају бити упознати са могућим симптомима транзиторног исхемијског напада и прогресивног шлога, као и са начином смањивања фактора ризика и контролним прегледима [58].

Антиагрегацијска терапија (ацетилсалицилна киселина, тиклопидин). Проспективне рандомизоване студије су показале да мале дозе ацетилсалицилне киселине, при дуготрајној примени, успоравају прогресију атеросклерозе. Ацетилсалицилна киселина смањује ризик од шлога код болесника с асимптомском стенозом каротидних артерија [48–51], мада то није потврђено у неким студијама [52, 53]. Тиклопидин делује по истом принципу, али носи ризик од неутропеније и нешто је скупљи [54, 55]. Ефикасност тиклопидина није проверена проспективним рандомизованим студијама.

Регулација нивоа липида у серуму (липопротеини). Прогресија каротидне атеросклерозне болести може се успорити снижавањем нивоа липида у серуму, те се може очекивати смањивање ризика од шлога. Код болесника с повишеним нивоом холестерола LDL (130–190 mg/dL) и почетним лезијама атеросклерозе каротидне бифуркације, ловастатин је изазвао регресију атеросклерозе и смањење броја кардиоваскуларних инцидената [55]. Нису завршене контролисане студије ефеката смањеног нивоа холестерола, липида, као ни модификација других фактора ризика (пушење дувана, исхрана итд.) на брзину прогресије и појаву симптома каротидне болести.

Ендартеректомија асимптомских стеноза високог степена каротидних артерија, откривених скринин-

гом, може да предупреди шлог. Доказано је да је асимптоматска стеноза високог степена (више од 70 посто) удружена с годишњим ризиком за исхемијски церебрални инсульт од око 5–7 посто [26–30]. Многе студије су показале да је ендартеректомија каротидних артерија код ових болесника с бољим заштитним дејством него искључива примена медикаментне терапије [20, 32, 33]. Проспективне рандомизоване мултицентричне студије, дизајниране с циљем да се утврди степен асимптомске стенозе који индикује хируршко лечење, поредећи резултате хируршког лечења с конзервативном терапијом, нису дале дефинитиван одговор због методолошких лимитираности [35–37]. Да би се у проспективној рандомизованој студији добио одговор на ово питање, неопходан је врло велики број болесника које треба контролисано надгледати дуго времена (око пет година).

Студија ACAS (*Asymptomatic Carotid Artery Study*) укључила је у проспективно мултицентрично рандомизовано испитивање 1 662 болесника с асимптомском каротидном стенозом већом од 60 посто. Каротидна ендартеректомија је редуковала ризик од ипсилатералног шлога и смрти знатно више него медикаментна терапија током петогодишње примене [38]. На основу процењених петогодишњих разлика између хируршке и медикаментне групе болесника, доказано је да хируршки поступци редукују проценат појаве можданог удара од 2 посто на 1 посто за годину дана. Међутим, основна претпоставка за генерализацију овог правила јесте да периперациони морталитет за каротидну ендартеректомију код асимптомских болесника не прелази 1–3 посто [36, 37, 41–43].

Акуелна испитивања индикација за хируршко лечење асимптомске каротидне стенозе

Дефинитивно прецизирање добрих индикација за хируршко лечење асимптомске стенозе каротидних артерија очекује се од велике проспективне рандомизоване студије ACST (*Asymptomatic Carotid Surgery Trial*). Ова студија укључује болеснике проспективно, рандомизујући их на групу за медикаментни третман и групу која ће бити подвргнута ендартеректомији каротидних артерија. Болесници могу бити укључени у студију после ултрасонографског прегледа и процене састава плака. Резултати испитивања студије ACST могу помоћи у одређивању који меки или хетерогени плак, с више од 25 посто ехолуцентног материјала, индикује каротидну ендартеректомију [1, 3]. До октобра 1997. године преко 100 сарадника из 25 земаља укључили су 1 700 болесника у студију ACST, чинећи тако највећи светски пројекат о асимптомској стенози каротидних артерија. Болесници ће бити испитивани наредних пет година. Прелиминарни извештај Комитета за истраживања истиче потребу за континуисаним укључивањем нових болесника – у циљу добијања што јаснијих индикација за хируршки третман у елиминацији можданог удара [1, 3]. Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње” укључен је у ово истраживање са 77 рандомизованих и проспективно испитиваних болесника.

*Емпиријске индикације за хируршко лечење
асимптомске каротидне стенозе*

Хируршко лечење асимптомске каротидне стенозе индиковано је ако је стеноза већа од 75 посто, поготово ако је лезија билатерална, а посебно ако је ипсилатерално позитиван налаз компјутеризоване томографије мозга („*silent brain infarction*“). Увек треба имати у виду правило: прерано је непотребно, а прекасно бескорисно. Код болесника с асимптомском стенозом каротидних артерија, додатни фактори ризика, као што су контралатерална каротидна оклузија, конкомитантне лезије вертебралних артерија и исхемијска инфаркција мозга (налаз позитиван компјутеризованом томографијом) наводе се као додатни разлози за хируршку операцију. Подразумева се да је болесник с очекиваним трајањем живота преко пет година, а да су периоперациони морталитет и морбидитет хируршке установе мањи од 3 посто [60]. Асимптомска стеноза каротидне артерије 80–99 посто, с контралатералном оклузијом, чешће је повезана с можданим ударом и препоручује се хируршки третман [60].

Прејоруке и артиментација „за” и „против” скрининг-програма асимптомске каротидне болести
Аускултација каротидних артерија има малу сензитивност и специфичност у откривању каротидне болести да би могла бити препоручена као значајан скрининг-метод [56]. У пракси, аускултација каротидних артерија препоручује се као део клиничког прегледа код особа старијих од 40 година с факторима ризика за кардиоваскуларне и цереброваскуларне болести, а обавезно код оних са симптомима транзитних исхемијских напада [57].

Рутински ултрасонографски скрининг је скуп (око 150 евра, а код нас око 1 500 динара), па није довољно приступачан и исплатив за детекцију каротидне болести и превенцију можданог удара (*cost-benefit analysis*). Међутим, скрининг је економичан за уже популације с дефинисаним великим ризиком стенозе каротидне артерије и развоја можданог удара [23].

Дуплекс-сонографски се обавља скрининг болесника са шумом над каротидном артеријом, периферним васкуларним болестима, у склопу припреме за велике кардиоваскуларне поступке, после операције због каротидних лезија (контралатерално).

Болесници с периферном артеријском оклузивном болешћу обично су и с генерализованом артериосклерозом, која се клинички манифестује кад лезија достигне критичан хемодинамски или емболигени значај. Клиничко је правило да је код сваког четвртог болесника с исхемијом доњих екстремитета и стеноза каротидних артерија већа од 75 посто. Каротидна артерија је сличног степена артериосклерозног оштећења као и *a. femoralis profunda* или коронарне артерије код истог болесника, и обрнуто. Што је израженија периферна оклузивна болест артеријских судова доњих екстремитета, то је већа инциденција тешке каротидне стенозе.

Други постојући на крвним судовима (велике реконструкције на артеријама, аорисно-коронарни бай-

пас) могу, код болесника с каротидном стенозом, бити удружени с повећаним ризиком од можданог удара. Зато је правило да код симултаних лезија предност има реваскуларизација мозга, а потом долазе кардиохируршке или велике васкуларне операције. Исто правило важи и за опште хируршке операције. Код болесника који су подвргнути кардио-пулмоналном байпасу нађена је корелација унилатералне стенозе веће од 80 посто или билатералне стенозе веће од 50 посто, са знатно већим ризиком од можданог удара [1–3]. Велики хируршки захвати доводе до екстремних варијација параметара артеријског (а поготово церебралног) крвотока, што може да доведе до можданог удара код (асимптомских) болесника код којих је стеноза каротидне артерије (суп)критична. Посебан проблем су болесници са симултаном каротидном болешћу и симптомском анеуризмом абдоминалне аорте. Симултана операција се може урадити. Због повећаног ризика, ипак је боље најпре решити проблем који је акутнији. Ако је анеуризма асимптомска, прво треба отклонити асимптомску субоклузију каротидне артерије, а потом болесника припремити за селективну ресекцију анеуризме и артеријску реконструкцију.

Болесници који су били подвргнути операционом захвату због исхемијских симптома каротидног слива морају најмање једном бити опсервисани због могућег контралатералног процеса. Студија ECST (*European Carotid Surgery Trial*) укључила је 2 295 болесника с просечним периодом надгледања од 4,5 година. Знатна асимптомска стеноза на контралатералној каротидној артерији (70–99 посто) верификована је код 5,5 посто болесника.

Захтеви за бугућа исцртавања

Постоје две групе болесника са стенозом каротидних артерија без строго дефинисаних индикација за хируршко лечење: болесници са асимптомском каротидном стенозом и болесници са асимптомском каротидном стенозом који треба да се подвргну већем хируршком захвату.

Ова друга група, посебно болесници који захтевају коронарну реваскуларизацију байпасом, носе потенцијални ризик због епизода артеријске хипотензије, клемовања аорте и потребе за екстракорпоралним крвотоком. Ризик од можданог удара при коронарном байпасу обично је 1–2 посто, али може бити много већи код болесника с асимптомском каротидном стенозом. Иако би проспективне рандомизоване клиничке студије из ове области имале огромну важност, ниједна још није објављена.

Клиничка инјервенција

Смртност од апоплексије опада задњих деценија у економски развијеним земљама, што је, пре свега, последица ефикасног спровођења мера примарне и секундарне превенције [4, 6]. Цереброваскуларне болести могу настати у свим добима живота, али им инциденција расте с годинама и достиже максимум у шестој и седмој деценији [1–6].

Превенција шлога

Мултидисциплинарни програми превенције шлога требало би да буду приоритет у националном здравственом планирању. Превенција исхемијског инсульта требало би да је од већег значаја него лечење шлога и рехабилитација. Примарна превенција исхемијског инсульта подразумева идентификацију, отклањање или лечење односно уклањање фактора ризика у општој популацији пре појаве симптома цереброваскуларне исхемије. Секундарна превенција исхемијског инсульта има за циљ да спречи накнадни ризик од шлога код болесника који су га већ боловали у блажем облику (дискретни резидуални неуролошки дефицит), или су с транзиторним исхемијским атацима.

Превенција цереброваскуларних болести може се свести на две могућности: (1) елиминација фактора ризика и (2) организовани мултидисциплинарни програм за превенцију шлога. Неопходна је мултидисциплинарна заједничка стратегија интерниста, неуролога и васкуларних хирурга на откривању, евалуацији, лечењу и едукацији популације с повећаним ризиком.

ЛИТЕРАТУРА

- Halliday AW. The asymptomatic carotid surgery trial (ACST); rationale and design. *Eur J Vasc Surg* 1994;8:703-10.
- Moore WS, Barnett HIM, Beebe HG et al. Guidelines for carotid endarterectomy. A multidisciplinary consensus statement from the Ad Hoc Committee, American Heart Association. *Circulation* 1995;91:566-79.
- Halliday AW. Has the definitive study been done to determine the place of carotid endarterectomy in the asymptomatic patient? The ACST Study. In: Greenhalgh RM, Fowkes FGR (Eds). *Trials and Tribulations in Vascular Surgery*. Saunders, London 1996;65-76.
- National Center for Health Statistics. Annual summary of births, marriages, divorces, and deaths: United States. Monthly vital statistics report; vol 42 no 13. Public Health Service, Hyattsville, MD 1994.
- Centers for Disease Control. Cerebrovascular disease mortality and Medicare hospitalization-United States, 1980-1990. *MMWR* 1992;41:477-80.
- Gresham GE, Duncan PW, Stason WB et al. Post-stroke rehabilitation. Clinical practice guideline no. 16. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research 1995. (AHCPR Publication no 95-0662).
- Matchar DB, McCrory DC, Barnett HIM et al. Medical treatment for stroke prevention. *Ann Intern Med* 1994;121:41-53.
- Schoenberg BS. Epidemiology of cerebrovascular disease. *South Med J* 1979;72:331-6.
- Daviš PH, Dambrosia JM, Schoenberg DG et al. Risk factors for ischemic stroke: a prospective study in Rochester, Minnesota. *Ann Neurol* 1987;22:319-27.
- D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ et al. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. The Framingham study. *Stroke* 1994;25:40-3.
- Whisnant JP, Homer D, Ingall TJ et al. Duration of cigarette smoking is the strongest predictor of severe extracranial carotid artery atherosclerosis. *Stroke* 1990;21:707-14.
- Heyman A, Wilkinson WE, Heyden S et al. Risk of stroke in asymptomatic persons with cervical arterial bruits: a population study in Evans County, Georgia. *N Engl J Med* 1980;302:838-41.
- Wolf PA, Kannel WB, Sorlie P et al. Asymptomatic carotid bruit and risk of stroke: the Framingham study. *JAMA* 1981;245:1442-5.
- Warlow C. Endarterectomy for asymptomatic stenosis? *Lancet* 1995;345:1254-5.
- Amarencu P, Cohen A, Tyourio C et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1994;331:1474-9.
- Chambers BR, Morris JW. Clinical significance of asymptomatic neck bruits. *Neurology* 1985;35:742-5.
- Quinones, Baldrich WJ, Moore WS. Asymptomatic carotid stenosis: rationale for management. *Arch Neurol* 1985;42:378-82.
- Caplan LR. Carotid-artery disease. *N Engl J Med* 1986;315:886-8.
- Chambers BR, Norris JW. Outcome in patients with asymptomatic neck bruits. *N Engl J Med* 1986;315:860-5.
- Thompson JE, Patman RD, Talkington CM. Asymptomatic carotid bruit: long-term outcome of patients having endarterectomy compared with unoperated controls. *Ann Surg* 1987;188:308-16.
- Kuller LH, Sutton KC. Carotid artery bruit: is it safe and effective to auscultate the neck? *Stroke* 1984;15:944-7.
- Sauvo JS, Lauoacis A, Ostbye T et al. Does this patient have a clinically important carotid bruit? *JAMA* 1993;270:2843-5.
- Blakeley DD, Oddone EZ, Hasselblad V et al. Noninvasive carotid artery testing: a meta-analytic review. *Ann Intern Med* 1995;122:360-7.
- Zwiebel WJ. Duplex sonography of the cerebral arteries: efficacy, limitations, and indications. *Am J Radiol* 1992;158:29-36.
- Bosnians H, Marchal G, Van Hecke P, Vanhoenacker P. MRA review. *Clin Imaging* 1992;16:152-67.
- Bogousslavsky J, Despland PA, Regli F. Asymptomatic tight stenosis of the internal carotid artery: long-term prognosis. *Neurology* 1986;36:861-3.
- Meissner I, Wiebers DO, Whisnant JP et al. The natural history of asymptomatic carotid artery lesions. *JAMA* 1987;258:2704-7.
- Hennerici M, Hulsbomer HB, Heffter H et al. Natural history of asymptomatic extracranial arterial disease: results of a long-term prospective study. *Brain* 1987;110:777-91.
- Nicholis SC, Bergelin RO, Strandness DE. Neurologic sequelae of unilateral carotid artery occlusion. *J Vasc Surg* 1989;10:542-8.
- Cote R, Barnett HJ, Taylor DW. Internal carotid artery occlusion: a prospective study. *Stroke* 1983;14:898-902.
- Yaatsu FM, Fields WS. Asymptomatic carotid bruit: stenosis or ulceration, a conservative approach. *Arch Neurol* 1985;42:383-5.
- Busuttill RW, Baker JD, Davidson RK et al. Carotid artery stenosis: hemodynamic significance and clinical course. *JAMA* 1981;245:1438-41.
- Moneta GL, Taylor DC, Nicholis SC et al. Operative versus nonoperative management of asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis: improved results with endarterectomy. *Stroke* 1987;18:1005-10.
- Mayo Asymptomatic Carotid Artery Study Group. Effectiveness of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: design of a clinical trial. *Mayo Clin Proc* 1989;64:897-904.
- Mayo Asymptomatic Carotid Artery Study Group. Results of a randomized controlled trial of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Mayo Clin Proc* 1992;67:513-8.
- The CASANOVA Study Group. Carotid surgery versus medical therapy in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1991;22:1229-35.
- Hobson RW, Weiss DG, Fields WS et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med* 1993;328:221-7.
- The Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study Group. Study design for randomized prospective trial of carotid endarterectomy for asymptomatic atherosclerosis. *Stroke* 1989;20:844-9.
- Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy of asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421-8.
- Moore WS, Vescera CL, Robertson JT et al. Selection process for participating surgeons in the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS). *Stroke* 1991;22:1353-7.
- Barnett HIM, Eliasziw M, Meldrum HE. Drugs and surgery in the prevention of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;332:238-48.
- Brott T, Labutta RJ, Kempzinski RF. Changing patterns in the practice of carotid endarterectomy in a large metropolitan area. *JAMA* 1986;255:2609-12.
- Mattos MA, Modi JR, Mansour AM et al. Evolution of carotid endarterectomy in two community hospitals: Springfield revised-seventeen years and 2243 operations later. *J Vasc Surg* 1995;21:719-26.
- Grotta JC. Current medical and surgical therapy for cerebrovascular disease. *N Engl J Med* 1987;317:1505-16.
- Coyle KA, Gray BC, Smith RB 3rd et al. Morbidity and mortality associated with carotid endarterectomy: effect of adjunctive coronary revascularization. *Ann Vasc Surg* 1995;9:21-7.
- Rubin JR, Pitluk HC, King TA et al. Carotid endarterectomy in a metropolitan community: the early results after 8535 operations. *J Vasc Surg* 1988;7:256-60.
- Zurbrugg HR, Sellar RW, Grolmund P et al. Morbidity and mortality of carotid endarterectomy: a literature review of the results in the last 10 years. *Acta Neurochir (Wien)* 1987;84:3-12.
- Canadian Cooperative Study Group. A randomized trial of aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke. *N Engl J Med* 1978;299:53-9.
- Boussier MG, Eschwege E, Hagenau M et al. AICLA controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of atherothrombotic cerebral ischemia. *Stroke* 1983;14:5-14.
- UK-TIA Study Group. United Kingdom transient ischemic attack (UK-TIA) aspirin trial: interim results. *BMJ* 1988;296:316-20.
- Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of anti-platelet treatment. Part 1: prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
- The Steering Committee of the Physicians Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129-35.
- Citr R, Battista RN, Abrahamowicz M et al. Lack of effect of aspirin in asymptomatic patients with carotid bruits and substantial carotid narrowing. *Ann Intern Med* 1995;123:649-55.

54. Gent M, Blakely JA, Easton JD et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989;1:1215-20.
55. Furberg CD, Adams HP, Applegate WB et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation* 1994;90:1679-87.
56. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Canadian guide to clinical preventive health care. Ottawa: Canada Communication Group 1994:692-704.
57. American Academy of Family Physicians. Age charts for periodic health examination. Kansas City, MO: American Academy of Family Physicians 1994. (Reprint no. 510.)
58. American College of Physicians, Health and Public Policy Committee. Diagnostic evaluation of the carotid arteries. *Ann Intern Med* 1988;109:835-7.
59. Toole JF, Adams HJ, Dyken M et al. Evaluation for asymptomatic carotid artery atherosclerosis: a multidisciplinary consensus statement. *South Med J* 1988;81:1549-52.
60. Moore WS, Moh JP, Najafi H et al. Carotid endarterectomy: practice guidelines. *J Vasc Surg* 1992;15:469-79.
61. Mayberg MR, Winn HR. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis: resolving the controversy. *JAMA* 1995;273:1459-61.

DJORDJE RADAK
 Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“,
 11 000 Beograd, Milana Tepića

СУПЛЕМЕНТАЦИЈА МАГНЕЗИЈУМА У ТРУДНОЋИ И ЛАКТАЦИЈИ

Ана МИТРОВИЋ¹, Томислав ЈОВАНОВИЋ²

1. Гинеколошко-акушерска клиника „Народни фронт”, Београд; 2. Институт за физиологију Медицинског факултета Универзитета, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Недовољан унос магнезијума у свакодневной исхрани условљава појаву различитих мање или више клинички манифестних симптома и стања који ремете нормално функционисање организма. Деца, труднице и популација треће животне доби најугроженији су у смислу дефицита магнезијума. Посебно, што су трудноћа и лактација саме по себи праћене низом физиолошких промена које захтевају другачији хигијенско-дијететски режим. Циљ рада је да укаже на значај магнезијума и неопходност његове суплементације код трудница и у периоду лактације, с намером да се избегне низ поремећаја у чијој основи стоји дефицит магнезијума у ћелијама.

Кључне речи: магнезијум, дефицијенција у трудноћи, лактација (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Да би се схватио значај улоге магнезијума у организму, треба имати на уму да је један од најважнијих пројеката Светске здравствене организације за трећи миленијум превенција и сузбијање болести које су везане за дефицит магнезијума. До краја 2050. године популација у свету бројаће више од 10 милијарди људи. Дефицијенција магнезијума, као последица неадекватне исхране, предоминантно захвата земље и средине с ниским социоекономским стањем. Посебно су значајне групе деца и труднице. Просечне дневне потребе за магнезијумом су између 250 и 600 *mg*, у зависности од пола, животне доби и здравственог стања.

У организму човека средње животне доби налази се укупно око 25 *g* (1000 *mmol*) магнезијума, од чега је 50–60 посто везано у костима. Једна трећина магнезијума везаног у скелету измењива је, и управо та фракција служи као резервоар који одржава нормалну концентрацију магнезијума изван ћелија [1]. Магнезијум изван ћелија чини мање од 1 посто укупног магнезијума у ћелијама организма [2]. Физиолошке концентрације магнезијума у серуму су између 0,75 и 0,95 *mmol/L* (1,8 до 2,3 *mg/dL*).

Магнезијум је неопходан као кофактор у преко 300 реакција ензимски каталисаних. Неопходан је за анаеробан и аеробан метаболизам директно као активатор ензима или индиректно као део комплекса *Mg-ATP*. Неопходан је и у процесу дисања ћелија. Магнезијум је неопходан и за синтезу нуклеинских киселина. Велики број хормона, неуротрансмитера и других механизма ћелија, који регулишу метаболизам у ћелији путем система аденил-циклазе, захтевају магнезијум, пошто је он неопходан за активацију споменутог система. Магнезијум је неопходан и за активност *Na-K-ATP*-азе, која је одговорна за активни транспорт калијума. Транспорт магнезијума у ћелије и из ћелија захтева транспортни систем [1, 3].

Излазак магнезијума из ћелије везан је за транспорт натријума и захтева утрошак енергије. Такође, улазак магнезијума у ћелију везан је за транспорт натријума и бикарбоната, али се одвија по другачијем

механизму. Одлике молекула протеина за транспорт магнезијума још нису у потпуности описане [4].

Магнезијум се назива и природним – физиолошким антагонистом калцијума. Смањен ниво магнезијума у ћелији условљава виши ниво калцијума. С обзиром да калцијум игра најзначајнију улогу у контракцији скелетних и глатких мишићних влакана, свако стање које доводи до смањеног нивоа магнезијума узрокује повишен тонус мишића, појаву артеријске хипертензије, коронарног и церебралног вазоспазма. Многобројна кардиоваскуларна и неуромускуларна обољења, синдром малапсорпције, дијабетес мелитус, алкохолизам, обољења бубрега праћена су смањеном концентрацијом магнезијума у ћелији [4, 5].

Физиологија апсорпције, метаболизма и екскреције

Апсорпција магнезијума у интестинуму обрнуто је пропорционална количини унетог магнезијума. У студијама с дијетом око 380 *mg* магнезијума (15,8 *mmol*/дневно) апсорбовало се између 40 и 60 посто, односно између 51 и 60 посто, у зависности од врсте хране која садржи магнезијум. Апсорпција се смањује на 15 до 36 посто при повећаном уносу магнезијума (550–850 *mg*/дневно) у интестинум [6].

Магнезијум се апсорбује дуж целог система интестинума, али максимална апсорпција се остварује у дисталном делу јејунума и у илеуму. За одржавање хемостазе магнезијума најодговорнији је бубрег. У бубрегу се остварују процеси филтрације и реапсорпције, а нема секреције магнезијума из тубула. Око 65 посто филтрисаног магнезијума реапсорбује се у Хенлеовој петљи и око 20–30 посто у проксималним тубулима. Реапсорпција магнезијума у проксималним тубулима пасивна је, прати промене у реапсорпцији соли и воде и зависи од протока течности. У Хенлеовој петљи се највероватније остварује активни транспорт. Смањена реапсорпција магнезијума у овом сегменту независна је од транспорта натријум-хлорида, као и од хипермагнезијемije и хиперкал-

цијемиије. До сада није описана улога било каквог хормона нити фактора који би били одговорни за улогу бубрега у одржавању хомеостазе магнезијума [5, 6].

Магнезијум у храни, води и фармацеутичким препарацијама

Без магнезијума живот на земљи био би немогућ. Магнезијум је саставни део хлорофила и омогућава процес фотосинтезе. Поврће које садржи зелено лишће стога је богато магнезијумом. Храна, као што су семенке, коштуњаво воће, млеко, месо и јаја, такође садржи магнезијум [7]. Обрађене намирнице садрже знатно мање магнезијума у себи. Укупан унос магнезијума везан је и за калоријски унос хране, што потврђује већи ниво уноса магнезијума код младих људи, а знатно мањи код женског дела популације и популације старије животне доби. О води, као извору магнезијума, не може се уопштено говорити, с обзиром да је концентрација магнезијума у води различита у зависности од извора. „Тврде“ воде имају већу концентрацију магнезијума, а на нашем терену постоје воде изразито богате овим минералом, што би требало искористити. Суплементација магнезијума кроз различите препарате требало би да буде строго регулисана. Највећи део препарата користи се као једнократна дневна доза, што ће онемогућити адекватну – жељену апсорпцију магнезијума. Зато се препоручују мање и чешће дозе.

Последице неадекватног уноса магнезијума манифестују се различитим биохемијским и клиничким симптомима и знацима, који се лако могу открити. Тако, хипокалцијемиија је чест пратилац недостатка магнезијума у исхрани. Магнезијум је такође важан у метаболизму витамина *D*. Болесници с хипокалцијемиијом и магнезијумском дефицијенцијом резистентни су на фармаколошке дозе витамина *D*. Неуромускуларна хиперекситабилност је водећи проблем код дефицијенције магнезијума. Хипомагнезијемиија без хипокалцијемиије везана је за неуромускуларну хиперекситабилност, док је самостална хипокалцијемиија више везана за неуролошке испаде.

Забрињавајући су подаци да због неадекватног уноса магнезијума и последично измењеног метаболизма магнезијума настаје изразити пораст различитих болести метаболизма, чији је етиолошки фактор снижен ниво магнезијума, посебно код популација које захтевају повећан унос овог минерала (деца, труднице и особе старије животне доби).

Трудноћа

Трудноћа је праћена смањеном концентрацијом магнезијума у серуму, почевши од првог триместра, са знатним падом од средине другог триместра. Многобројна истраживања су показала да постоји веза између смањене концентрације магнезијума и превременог порођаја, трудноћом индуковане артеријске хипертензије, дијабетеса мелитуса у трудноћи, застоја у расту плода, конвулзија, менталне ретардације и церебралне парализе новорођенчета [8].

Смањена концентрација магнезијума у серуму током трудноће делом је последица физиолошких зби-

вања, као што су хемодилуција крви и смањени нивои протеина. У касној трудноћи смањује се и јонизовани магнезијум у серуму.

Као што је познато, серум је лош показатељ реалног нивоа магнезијума у организму, с обзиром да се у серуму налази мање од 1 посто укупног магнезијума. Истраживања су показала да се много значајније промене у концентрацији магнезијума дешавају у ћелији, а то условљава низ клиничких манифестација током трудноће [9]. Пад нивоа магнезијума у ћелији условљава и промену у нивоима других електролита (калцијума, натријума и калијума), што доводи до измењеног метаболизма у ћелијама и пратећих промена од утицаја на даљи ток и сам исход трудноће.

Све манифестације дефицијенције магнезијума у трудноћи израженије су у популацији трудница које у трудноћу улазе с неадекватним дневним уносом овог минерала. Једна контролисана, балансирана студија, у којој су испитивана сва три триместра трудноће, показала је да постоји негативни баланс магнезијума од 40 mg (-1,7 mmol) дневно, уколико је дневни унос магнезијума 269 ± 55 mg ($11,2 \pm 2,3$ mmol) дневно [10].

Студије које су током трудноће обезбеђивале суплементацију магнезијумом између 300 и 480 mg/дневно, почевши од другог триместра, показале су знатно бољи исход у смислу смањења броја превремених порођаја, хипертензивне болести у трудноћи, прееклампсије и застоја у расту плода [10, 11]. Истраживања су показала да је један од разлога повећане потребе за магнезијумом у трудноћи и пораст масе тела, који се не односи на масно ткиво. Уобичајено је да се споменуто увећање масе тела креће од 6 до 9 kg, просечно 7,5 kg. Један килограм те масе садржи 470 mg (19,6 mmol) магнезијума.

Процењена просечна потреба за магнезијумом у трудноћи [12]: за 14–18 година, 335 mg (14,0 mmol) дневно; за 19–30 година, 290 mg (12,7 mmol) дневно; за 31–50 година, 300 mg (12,7 mmol) дневно.

Препоручене дозвољене дијететске количине магнезијума у трудноћи износе: за 14–18 година, 400 mg (16,7 mmol) дневно; за 19–30 година, 350 mg (15,0 mmol) дневно; за 31–50 година, 360 mg (15,0 mmol) дневно.

Посебне околности

Код трудница с дијабетесом мелитусом, тип један, зависним од инсулина, плод је угрожен због хипокалцијемиије и хипомагнезијемиије, као последице дефицијенције магнезијума код мајке. И код трудница с гестацијским дијабетесом мелитусом потврђена је хипомагнезијемиија у ћелијама.

Лактација

Концентрација магнезијума у млеку мајке креће се између 25 и 35 mg (1,0 до 1,5 mmol/L) и не зависи од количине магнезијума коју мајка уноси. С обзиром да је дневно лучење млека око 780 mL, породиља која доји излучује од 9 до 26 mg (0,4 до 1,1 mmol) дневно магнезијума млеком [13]. Истраживања су показала да при дневном уносу од око 250 mg магнезијума

ма нема разлике у концентрацији магнезијума у плазми и еритроцитима код породиља које доје и оних које вештачки прехрањују новорођенче. Није утврђено да ли се позитиван баланс магнезијума у млеку остварује путем бубрега или повећаном реапсорпцијом магнезијума из кости [14]. Не постоје конзистентни докази да током дојења постоји повећана потреба за уносом магнезијума. Данас се сматра да смањена екскреција магнезијума урином и повећана реапсорпција из кости током лактације обезбеђују неопходне количине магнезијума у млеку дојиље.

Процењен просечан захтев за магнезијумом током лактације [12] износи: за 14–18 година, 300 *mg* (12,5 *mmol*) дневно; за 19–30 година, 255 *mg* (11,3 *mmol*) дневно; за 31–50 година, 265 *mg* (11,3 *mmol*) дневно.

Препоручене дозвољене дијететске количине магнезијума током лактације су: за 14–18 година, 360 *mg* (15,0 *mmol*) дневно; за 19–30 година 310 *mg* (13,3 *mmol*) дневно; за 31–50 година, 320 *mg* (13,3 *mmol*) дневно. Код породиља које доје више од једног новорођенчета повећане су потребе за магнезијумом и калцијумом.

До сада није забележена предозированост уноса магнезијума путем намирница уобичајеном исхраном. Нежељени ефекти магнезијума забележени су услед уноса магнезијума у облику магнезијумских соли, које се користе као фармаколошки препарати. Једна од првих манифестација превелике дозе магнезијума јесте дијареја, као последица осмозе, може бити праћена и другим симптомима система гастроинтестинума, као што су мука, гађење и грчеви у трбуху. Хипермагнезијемја се јавља код поремећене функције бубрега, за који смо већ истакли да је одговоран за хемостазу магнезијума. Интравенска примена магнезијума може довести до тежих неуролошких и кардиолошких компликација, те захтева мерење нивоа магнезијума у серуму (концентрација изнад 2–3,5 *mmol/L* мора бити одмах уочена, а даља терапија обустављена). Забележено је и неколико смртних случајева код примене високих доза магнезијум–сулфата и магнезијум–оксида.

Суплементација магнезијума захтева одлично познавање физиолошких и биохемијских процеса који се одигравају у организму и само тако његова примена може бити адекватна и сврсисходна, без нежељених дејстава.

ЛИТЕРАТУРА

1. FAO/WHO. The application of Risk Analysis to Food Standard Issues. Recommendation to the Codex Alimentarius Commission 1995.
2. Birch NJ. Magnesium and the Cell. Academic press, London 1993.
3. Mitrovic A. Nivoi i međusobna relacija elektrolita koji determinišu razdražljivost i enzimsku aktivnost mišićnih ćelija uterusa u ekstra i intracelularnom prostoru u idiopatskom prevremenom porođaju sa posebnim aspektom na nivo i značaj magnezijuma. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet, Beograd 1999.
4. Quamme GA. Laboratory evaluation of magnesium status. Renal function and free intracellular magnesium concentration. Clin Lab Med 1993; 13:209-23.
5. Kayne LH, Lee DB. Intestinal magnesium absorption. Miner Electrolyte Metab 1993;19:210-7.
6. Romani A, Marfella C, Scarpa A. Cell magnesium transport and homeostasis: Role of intracellular compartments. Miner Electrolyte Metab 1993;19:282-9.
7. WHO. Trace Elements in Human Nutrition and Health. Prepared in collaboration with the Food and Agriculture Organization of the United Nations and the International Atomic Energy Agency. World Health Organisation, Geneva 1996.
8. Bardicef M, Bardicef O, Sorokin Y et al. Extracellular and intracellular magnesium depletion in pregnancy and gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1995;172:1009-13.
9. Handwerker SM, Altura BT, Altura BM. Serum ionized magnesium and other electrolytes in the antenatal period of human pregnancy. J Am Coll Nutr 1996;15:36-43.
10. Sibai BM, Villar MA, Bray E. Magnesium supplementation during pregnancy: A double/blind randomized controlled clinical trial. Am J Obstet Gynecol 1989;161:115-9.
11. Conradt A, Weidinger H, Algayer H. On the role of magnesium in fetal hypotrophy, pregnancy induced hypertension and pre-eclampsia. Magnes Bull 1984;2:68-76.
12. Dietary Reference Intakes for Calcium, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. Institute of Medicine (U.S.). National academy press, Washington 1997.
13. Sowers M, Corton G, Shapiro B et al. Changes in bone density with lactation. J Am Med Assoc 1993;269:3130-5.
14. Hoffman S, Grisso JA, Kelsey JL et al. Parity, lactation and hip fracture. Osteopor Int 1993;3:171-6.

ANA MITROVIĆ

Ginekološko-akušerska klinika „Narodni front“
11 000 Beograd, Narodnog fronta

УЛОГА ПОСТОПЕРАЦИОНЕ ЗРАЧНЕ ТЕРАПИЈЕ У ЛЕЧЕЊУ РАНОГ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

Јасмина МЛАДЕНОВИЋ, Ненад БОРОЈЕВИЋ, Јелена ШАШИЋ

Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Карцином дојке је најчешће малигно обољење жена и један од водећих узрока смрти жена оболелих од малигне болести. Лечење раног карцинома дојке (први и други стадијум) подразумева мастектомију или поштедну хируршку операцију с дисекцијом аксиле, после чега обично следи адјувантна хемиотерапија и/или хормонотерапија, и/или постоперациона зрачна терапија код болесника с повећаним ризиком за појаву рецидива тумора. Сврха постоперационе радиотерапије јесте да се постигне боље локално дејство и продужи време преживљавања без рецидива болести, док је побољшање укупног времена преживљавања остало отворено. После учињене радикалне мастектомије, код високоризичних болесница спроводи се зрачна терапија зида грудног коша и регионалних лимфних структура аксиле, регије супраклавикуле и парастернума, а у зависности од патохистолошког налаза материјала одстрањене дојке и лимфних чворова у пазуху. После поштедне хируршке операције дојке обавезна је постоперациона зрачна терапија преосталог ткива дојке, док се регионални лимфни чворови зраче према истим принципима као и после радикалне мастектомије. С обзиром да се постоперациона зрачна терапија углавном комбинује с адјувантном хемиотерапијом, начин комбиновања ова два модалитета лечења (конкомитантно или секвенцијско) остаје и даље отворено.

Кључне речи: карцином дојке, постоперациона радиотерапија. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Карцином дојке је најчешће малигно обољење жена и још увек један од водећих узрока смрти жена оболелих од малигне болести.

Учесталост карцинома дојке расте пропорционално с годинама старости, с највећом инциденцијом у периоду између 45 и 55 година старости [1]. У Србији се годишње открије 3500 нових болесница с карциномом дојке. Стандардизована стопа морталитета је 22,4 на 100 000 жена, односно 1300 умрлих жена годишње, што представља водећи узрок смрти код жена (8 посто од укупног морталитета жена) [2]. Фактори ризика су добро познати: године старости, породична историја карцинома дојке, први порођај после 30-те године живота, рана менарха, касна менопауза, гојазност итд. [3].

Америчко и међународно друштво за борбу против рака (AJCC – American Joint Committee on Cancer; UICC – International Union Against Cancer) деле карцином дојке на четири стадијума болести, а на основу класификације TNM [4]. Први стадијум подразумева тумор у дојци највећег пречника до 2 cm, без захваћености лимфних чворова истостране јаме пазуха. Други стадијум подразумева тумор у дојци до 5 cm у највећем пречнику, с палпабилним покретним лимфним чворовима у истостраној аксили или без лимфаденопатије, или тумор већи од 5 cm у пречнику без палпабилних лимфних чворова у аксили. Трећи стадијум подразумева тумор било које величине с фиксираним лимфним чворовима у аксили, или тумор било које величине који захвата зид грудног коша и/или кожу дојке, без обзира на захваћеност лимфних чворова у аксили, као и било коју величину тумора са захватањем лимфних чворова дуж артерије мамарије интерне. Четврти стадијум подразумева појаву удаљених метастаза, без обзира на величину тумора или жлезда у аксили. Први и други кли-

нички стадијуми представљају стадијуме раног карцинома дојке.

Фактори прогнозе који утичу на појаву рецидива болести и време преживљавања могу да се поделе на унутрашње, који се односе на својства самог тумора, а у које спадају величина тумора, захваћеност лимфних чворова у аксили и њихов број, мултицентричност тумора, хистолошки тип и градус тумора, налаз екстензивне интрадуктусне компоненте, TLI (*timidin labeling index*), индекс плоидије DNA, естрогени и прогестеронски рецептори, епидермни фактор раста (EGF), катепсин D – и на спољашње факторе, факторе домаћина (узраст, трудноћа, опште стање), као и тип и адекватност предузетог лечења.

Патохистолошки су најчешћи аденокарциноми порекла епителних ћелија дуктуса или лобуса (преко 98 посто) који се, у зависности да ли пробијају базалну мембрану или не пробијају, деле на инвазивне и неинвазивне (*in situ*) карциноме. Саркоми и лимфоми се срећу код 2 посто болесница, а метастазе других карцинома у дојци код 0,02 посто.

Лечење карцинома дојке је мултидисциплинарно и обухвата хируршко лечење, радиотерапију, хемиотерапију, хормонотерапију и имунотерапију. Избор модалитета лечења зависи од стадијума болести и општег стања болесника. Осим хируршког лечења, које игра главну улогу у дијагностици, лечењу и реконструкцији дојке, у третману раног карцинома дојке (први и други стадијум), значајно место заузима и радиотерапија, као постоперациони третман.

Почетком прошлога века, све до 60-их година, сматрало се да је карцином дојке локална болест, те је основни циљ лечења био да се одстрани тумор заједно с целим жлезданим ткивом дојке и регионалним лимфним чворовима, уз уклањање великог и малог грудног мишића (мастектомија по Халстеду) [5].

Ишло се до још мутилантнијих операција с отклањањем лимфних чворова дуж артерије мамарије интерне, па чак и супраклавикулних и медијастинумских лимфних чворова (Урбанова мастектомија). Ове супрадикалне операције нису довеле до продужења времена преживљавања, те су радикалне операције замењене модификованим операцијама (с очувањем пекторалног мишића) по Петију и Мадену. Почетком 80-их година прошлог века уводи се конзервативна (поштедна) хируршка интервенција као стандардни метод за локорегионални третман болесница с малим тумором дојке (до 2 cm). Поштедна хируршка операција подразумева отклањање тумора и околног ткива жлезде с дисекцијом аксиле, после чега обавезно следи постоперациона зрачна терапија преостале дојке.

Средином 60-их година прошлог века уочено је да карцином дојке може да буде системска болест још од самог почетка развоја примарног тумора, те се системска терапија (хемиотерапија и хормонотерапија) примењује у лечењу раног карцинома дојке као адјувантна (после хируршке операције), а у зависности од прогностичких параметара (величине и градуса тумора, броја лимфних чворова с позитивним налазом, стероидних рецептора и других предиктивних фактора).

Лечење раног карцинома дојке (први и други стадијум) подразумева радикалну или поштедну хируршку операцију дојке с дисекцијом аксиле, после чега обично следи додатно адјувантно лечење, било као постоперациона радиотерапија и/или адјувантна хемиотерапија и/или хормонотерапија, код болесника с повећаним ризиком за рецидив болести.

Радиотерапија је, као и хируршко лечење, локорегионални третман. Сврха постоперационе радиотерапије јесте да се постигне боље локално дејство и побољша време преживљавања без рецидива болести, док је побољшање свеукупног времена преживљавања остало отворено.

Постоперациона радиотерапија после радикалне мастектомије

Без обзира што су многобројне студије показале да је свеукупно време преживљавања болесница с малим тумором дојке исто за оне које су третиране поштедном хируршком операцијом, уз обавезну постоперациону радиотерапију, као и за оне код којих је учињена радикална мастектомија, данас мастектомија још увек остаје третман избора за многе болеснице [6, 7], поготово за оне с већим или мултифокусним туморима. Такође, радикална мастектомија се препоручује и код великих тумора у малим дојкама, где би евентуалном квадрантектомијом било одстрањено много околног ткива дојке, чиме се не би постигао задовољавајући козметички ефекат. Затим, код тумора већих од 5 cm, код тумора с великом вероватноћом за појаву локалног рецидива (нпр., с екстензивном интрадуктусном компонентом), с истовременим болестима коже или везивног ткива, које би могле бити искомпликоване постоперационом радиотерапијом. Код болесница код којих је учињена ра-

дикална мастектомија могу се вршити реконструкционе операције, што позитивно утиче на козметички ефекат лечења, као и на квалитет живота.

После радикалне мастектомије, постоперациона зрачна терапија подразумева зрачење зида грудног коша (укључујући операциони ожиљак) и/или зрачење регионалних лимфних структура (аксиларне, супраклавикулне и парастернумске регије) код болесница с повећаним ризиком за рецидив тумора, а у зависности од патохистолошког налаза материјала одстрањене дојке и лимфних чворова у пазуху.

Многобројне проспективне и контролисане клиничке студије су указале на знатно боље време преживљавања без рецидива болести после спроведене постоперационе радиотерапије у поређењу само с хируршким лечењем и/или адјувантном хемиотерапијом, без зрачне терапије [8–10]. Међутим, студије нису биле у могућности да покажу да постоперациона радиотерапија има утицај и на укупно време преживљавања [11, 12]. Тешкоће у утврђивању ефекта радиотерапије на укупно време преживљавања потичу делом и од касних ефеката на миокард. У неким анализама то доводи до повећаног морталитета у групама болесница с тумором локализованим у левој дојци, код којих је због анатомских разлога срце примило већу дозу зрачења, мада су углавном такве болеснице третиране ортоволтажним уређајима [13].

Поставља се питање да ли уопште треба спроводити постоперациону зрачну терапију у раним стадијумима болести код болесница које већ примају адјувантну хемиотерапију, односно, да ли треба постоперационо зрачити ако се не примењује адјувантна хемиотерапија? Хипотеза која иде у прилог радиотерапији јесте да адјувантна хемиотерапија може да елиминисе микрометастазе, али је мање ефикасна у локалном и регионалном деловању [14, 15].

Колаборациона група за клиничка испитивања раног карцинома дојке (*Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*), која је разматрала 40 рандомизованих испитивања, приказала је 10-годишње и 20-годишње резултате лечења постоперационом радиотерапијом [16]. У овој студији је показано да постоперациона радиотерапија, било после мастектомије или поштедне хируршке операције, доводи до редукције локалног рецидива тумора за две трећине у односу на контролну групу у којој зрачење није спроведено. У току прве декаде испитивања ризик за појаву локалног рецидива тумора смањен је на 8,8 посто у односу на 27,2 посто у контролној групи, док је инциденција појаве локалног рецидива тумора 10 пута мања током друге декаде испитивања у односу на прву декаду. Редукција појаве локалног рецидива тумора била је незнатно већа у студијама где је доза по фракцији 2 Gy на дојку или зид грудног коша, у односу на 2,5-3 Gy по фракцији. У сваком случају, ефекат на појаву локалног рецидива тумора био је знатан. Редукција појаве локалног рецидива тумора није много зависила од укупне дозе зрачења. У већини клиничких студија процењивана је постоперациона радиотерапија све три анатомске регије (дојка или зид грудног коша, области аксиле, супраклавикуле и

парастернума), мада су и поједини подаци о преоперационој радиотерапији ових регија такође указивали на редукцију локалног рецидива тумора за 2/3. Ефекти радиотерапије били су слични, без обзира на примену или изостанак системске терапије (хемиотерапија или хормонотерапија). Велика редукција појаве локалног рецидива тумора у корелацији је и с битном редукцијом појаве укупног рецидива болести (45,2 посто *vs* 53,8 посто) после 10 година надгледања болесника. Корист од постоперационе радиотерапије била је већа код болесника с позитивним налазом у аксилу, с обзиром да је код болесница с негативним налазом у аксилу најнижи ризик за појаву рецидива тумора и без спровођења зрачне терапије (2,7 посто *vs* 9,2 посто). Анализом морталитета од карцинома дојке утврђено је да добар локални ефекат повољно утиче и на појаву удаљених метастаза. Аутори су показали и смањену смртност од карцинома дојке код болесница које су зрачене постоперационо (20-годишње преживљавање било је 53,4 посто *vs* 48,6 посто за контролну групу). Међутим, показано је да је смртност од других узрока повећана, нарочито кардиоваскуларног порекла, вероватно захваљујући ненамерној озрачености коронарних крвних судова, каротидних крвних судова и других важних артерија. Епидемиолошке студије су показале да су дозе које прима миокард веће код тумора локализованих лево у односу на десну страну, као и да је зрачење леве дојке повезано с 20 посто већом смртношћу од срца у односу на зрачење десне дојке. Међутим, најновије студије су показале да је ризик од кардиолошке токсичности смањен коришћењем савремених поступака радиотерапије [13]. Треба напоменути да у овом извештају није узета у обзир примена адјувантних кардиотоксичних хемиотерапијских режима (антрациклина), који би свакако могли имати удела у укупној кардиолошкој токсичности.

Анализујући појаву локалног рецидива тумора после радикалне мастектомије Хагенсен (*Haagensen*) [17] наводи утицај захваћености аксиле на појаву рецидива тумора на зиду грудног коша. Код болесница с мање од 4 захваћена лимфна чвора, вероватноћа појаве локалног рецидива тумора мања је од 5 посто, код болесница с 4–7 позитивних лимфних чворова – 8–12 посто рецидива, док код оних с више од 8 лимфних чворова – 20–42 посто локалног рецидива тумора.

Неки аутори су анализовали и појаву рецидива тумора у нодусима после дисекције аксиле. Код око 35–40 посто болесница с клиничким негативним налазом у аксилу хистопатолошки су потврђене метастазе у лимфним чворовима, док код 20–30 посто болесница с клиничким позитивним налазом у аксилу нису потврђене метастазе [18]. Учесталост појаве рецидива тумора у аксилу је 1–2 посто после комплетне дисекције [19].

Већина аутора сматра да зрачење аксиле после адекватне дисекције није неопходно ако не постоји податак о метастази у лимфним чворовима аксиле. Питање постоперационе зрачне терапије лимфних структура у аксилу у случају позитивног налаза у ак-

силу остаје отворено, нарочито зато што болеснице примају и адјувантну хемиотерапију [20]. Ипак, препорука је да се области аксиле и супраклавикуле зраче у селективним случајевима, као што су позитиван налаз више од 4 лимфна чвора у аксилу, ширење изван капсула, захваћен апекс аксиле и, свакако, у случајевима неадекватне дисекције аксиле.

Према националном протоколу за дијагностику и лечење малигних тумора дојке (измењено и допуњено издање 1999. године) постоје утврђене препоруке за спровођење постоперационе радиотерапије раног карцинома дојке [21].

После радикалне мастектомије, зид грудног коша се, по правилу, не зрачи код раног карцинома дојке. Зрачна терапија се предузима само у случајевима инвазије крвних судова, инвазије коже и лимфангиозе коже. Зид грудног коша се у тим случајевима постоперационо зрачи електронима, туморском дозом 50 Gy, у 22 фракције.

Постоперациона зрачна терапија регионалних лимфних структура спроводи се према одређеним препорукама, а које зависе од броја лимфних чворова пазушне јаме с позитивним налазом после учињене мастектомије и дисекције аксиле, као и од локализације тумора.

Регија аксиле се, после радикалне дисекције, не зрачи, без обзира на налаз у њој (односно, на број лимфних чворова с позитивним налазом). Зрачна терапија се примењује само у случајевима када постоји пробој капсуле лимфног чвора и инвазија у околна ткива, као и у случајевима неадекватне дисекције аксиле (извађено мање од 10 лимфних чворова) или појаве остатака у аксилу.

Супраклавикулна и инфраклавикулна регија се зраче у случајевима када је у аксилу, после радикалне дисекције, нађено више од 4 лимфна чвора с позитивним налазом. Зрачење ове регије се предузима и у случајевима с мање од 4 лимфна чвора с позитивним налазом, ако су се они налазили у другом и/или у трећем спрату аксиле, или у случајевима међусобне фиксације лимфних чворова или директне инвазије у околину. Такође, ова регија се зрачи и у случајевима неадекватне дисекције аксиле.

Лимфни чворови дуж истостране артерије мамарије интерне зраче се у случајевима медијалне или централне локализације тумора у дојци и истовремено позитивног налаза у пазушној јами.

Туморска доза за регионалне лимфне структуре је 48 Gy у 22 фракције.

Постоперациона радиотерапија после комплетне хируршке операције дојке с дисекцијом аксиле

Поштедна хируршка интервенција с постоперационом радиотерапијом, као алтернатива мастектомији, постала је општеприхватљива врста третмана за већину жена с раним карциномом дојке.

После поштедне хируршке операције дојке, увек се предузима постоперационо зрачење остатка дојке. Поштедност хируршког приступа је повезана са сумњом да је у преосталом ткиву дојке заостало ткиво тумора, било као последица неадекватног примар-

ног приступа или као последица мултицентричности и мултифокусности примарног тумора. Пажљивом патолошком егзаминацијом препарата тумора код болесница које су кандидати за поштедну операцију, резидуални микроскопски тумор се може наћи на растојању мањем од 2 cm од примарног тумора код 20–40 посто болесница [22, 23]. Холанд (Holland) и сарадници [22] су показали да је појава мултифокусности карцинома у зависности од удаљености од ивице примарног тумора. Код примарног тумора, величине до 2 cm, код 17 посто болесница постојао је додатни тумор на удаљености од 1 cm (код 28 посто је карцином био *in situ*), а код 14 посто на удаљености од 2 cm. Ови налази свакако оправдавају потребу постоперационе зрачне терапије и коришћење „буста“ (*boust*) на лежиште тумора. Циљ постоперационе радиотерапије јесте да се озраче лежиште тумора, супклинички депозити у дојци и инфилтрати тумора у лимфним судовима дојке.

Код болесница код којих је примењена једна од поштедних хируршких операција дојке, обавезна је и истовремена дисекција истостране регије аксиле, с обзиром да статус нодуса у аксилу одређује да ли је потребна примена додатне адјуватне терапије (хемотерапије и/или хормонотерапије) и евентуалне постоперационе радиотерапије регионалних лимфних структура. Регионални лимфни чворови се зраче у зависности од налаза у пазушној јами и од локализације тумора у дојци, а према истим препорукама као и после радикалне мастектомије.

Постоперационо зрачење дојке врши се из два супротна тангенцијална поља (вентро-медијално и дорзо-латерално), да би се што више избегло озрачивање паренхима плућа. Волумен зрачења обухвата цео преостали део дојке, а укључује и зид грудног коша, као и 2–3 cm паренхима плућа.

Зрачна терапија се спроводи гама-зрацима, на уређају за телекобалт-терапију, или икс-зрацима 4, 6 или 8 MeV линеарног акцелератора. Туморска доза је 50 Gy у 25 фракција (5 недеља).

Комплетна ресекција примарног тумора с околним маргинама нормалног ткива пресудна је за локо-регионално лечење болести и утиче на одлуку о укупној постоперационој дози зрачења [24]. Наиме, комплетна ресекција примарног тумора елиминира потребу за високом дозом зрачења, побољшава сузбијање тумора и козметичке резултате лечења, мада не искључује потребу за постоперационим зрачењем. Позитивни налази на ивицама препарата после ексцизије тумора повећавају инциденцију локалног рецидива тумора у случајевима када радиотерапијска доза није била адекватна, и представљају један од негативних прогностичких фактора у локалном уклањању болести [25].

Методи и дозе постоперационе зрачне терапије играју кључну улогу у дефинитивном успеху конзервативног третмана. Тако су Аткинс и сарадници [26] показали да код неадекватних постоперационих доза радиотерапије (туморска доза 35 Gy) проценат појаве локалног рецидива тумора првог клиничког стадијума после 10-годишњег надгледања јесте 37

посто. Рехт (*Recht*) и сарадници [27] налазе да код болесница које су примиле туморску дозу 60 Gy и више, настају локални рецидиви тумора у 6 посто случајева у току 6 година надгледања, у односу на 12 посто код болесница које су примиле мање дозе. Ван Лимберген [28] такође указује на корелацију између дозе и могућности локалног дејства. Осмогодишње локално дејство било је 66 посто за дозе мање од 50 Gy, 84 посто за дозе 60–70 Gy и 91 посто за дозе 70–80 Gy. Додатна доза „буст“ на лежиште тумора повећава вероватноћу локалног сузбијања болести, али нажалост веће туморске дозе су повезане с лошијим козметичким резултатима. Међутим, већина аутора наводи да се 65–80 посто рецидива тумора после поштедне хируршке операције и постоперационе радиотерапије јавља у околини лежишта примарног тумора, што оправдава додавање „буста“ на лежиште тумора [29].

Додатна доза или „буст“ на подручје лежишта тумора може да се остварује тангенцијалним пољима – фотонима, или директним пољем електронима с туморском дозом 10–16 Gy у 5–8 фракција. Циљни волумен захвата лежиште тумора с 2–3 cm околног ткива. „Буст“ се може додати и интерстицијумском брахитерапијом, односно имплантацијом игала у подручје лежишта тумора истом туморском дозом, мада подаци у литератури указују да нема разлике у локалном деловању између ова два метода „буста“ [30]. „Буст“ интерстицијумском брахитерапијом има предности над терапијом електронима у два случаја: код болесница с великим дојкама и дубоко локализованим тумором, више од 4 cm испод коже, и у случају позитивних микроскопских налаза на маргинама. Укупна постоперациона доза после поштедне хируршке операције дојке је 60–65 Gy класичним фракционисањем.

Случајеви који не захтевају „буст“ јесу тумори до 2 cm у пречнику, без екстензивне интрадуктусне компоненте, негативних налаза на хируршким маргинама, без хистолошки верификоване некрозе, и низак градус тумора [31].

Уопштено речено, лезије мање од 4 cm могу се лечити конзервативним хируршким путем и постоперационом радиотерапијом, мада неки аутори сугеришу да болеснице с високим ризиком за развој локалног рецидива тумора не треба да буду третиране поштедним хируршким операцијом [32]. Болеснице с екстензивном интрадуктусном компонентом, мултиплним микрокалцификацијама у дојци или субареолном локализацијом тумора јесу с високим ризиком [33].

Конзервативно хируршко лечење, заједно с постоперационом зрачном терапијом даје оптималне козметичке резултате, што побољшава психоемоционално стање болесница с карциномом дојке, а истовремено даје задовољавајуће резултате у сузбијању тумора и продужењу времена преживљавања, као и каснијим мамографским резултатима (скринингу) ране детекције евентуалног поновног јављања болести – локалног рецидива тумора [34].

*Улога радиотерапије у лечењу карцинома
дуктуса in situ*

Неинвазивни карцином дојке се открива у око 4 посто случајева свих биопсија дојке [35]. У току дијагностиковања карцинома дуктуса *in situ* ризик метастазирања је незнатан. После учињене мастектомије проценат појаве рецидива тумора мањи је од 2 посто. Мастектомија је с још додатном предношћу, што у добијеном препарату целе дојке могу да се идентификују и окултни фокуси инвазивног карцинома, који су удружени с карциномом дуктуса *in situ* у 20 посто случајева [36].

Већа учесталост појаве локалног рецидива тумора јавља се код карцинома дуктуса *in situ* с високим нуклеусним градусом и некрозом типа комедо. Инциденција појаве локалног рецидива после ексцизије тумора, без спровођења постоперационе радиотерапије, за висок градус тумора је 25 посто, за средњи градус 10 посто и за низак градус 0 посто [37].

Постоперациона радиотерапија, после поштедне хируршке операције, смањује појаву локалног рецидива тумора. Резултат иницијалног третмана карцинома дуктуса *in situ* конзервативним хируршким приступом и постоперационом радиотерапијом даје високе проценте свеукупног времена преживљавања, као и времена преживљавања без рецидива болести (петогодишње преживљавање 98–100 посто) [38]. Ризик за појаву локалног рецидива тумора је 0–4 посто за 5 година.

Према Националном протоколу лечења малигних тумора дојке за карциноме дуктуса *in situ*, после радикалне мастектомије нема постоперационе радиотерапије.

Постоперациона радиотерапија се примењује после поштедне хируршке операције у случајевима некрозе типа комедо и високог нуклеусног градуса. Регионални лимфни чворови се никада не зраче.

Када говоримо о постоперационој зрачној терапији, као адјувантном третману у комбинацији с адјувантном хемиотерапијом, постављају се два кључна питања: када применити постоперациону радиотерапију и на који начин комбиновати постоперациону радиотерапију и адјувантну хемиотерапију?

Ретроспективна студија Бухолца (*Buchholz*) [39] је показала да није било статистички значајне разлике у локалном ефекту или времену преживљавања болесница које су постоперационо зрачене у току 6 месеци од мастектомије и преко 6 месеци, мада тренд појачања сузбијања болести сугерише да постоперациону радиотерапију треба спровести у току 6 месеци од хируршке операције.

Начин комбиновања (конкомитантно или секвенцијско) адјувантне хемиотерапије и радиотерапије остаје и даље отворен. Анели (*Anelli*) и сарадници [40] су дали приказ ретроспективног процењивања временског распореда радиотерапије и хемиотерапије. Код болесница које су зрачну терапију обавиле пре хемиотерапије, средње време почетка хемиотерапије било је 83 дана после хируршке операције, у

компарацији с 32 дана код болесница које су најпре лечене хемиотерапијом, па затим зрачене. Резултати су указали на сигнификантно већи проценат удаљених (касних) метастаза (33 посто) у групи која је најпре лечена зрачењем у односу на 26 посто у групи која је најпре примала адјувантну хемиотерапију. Разлике у појави локалног рецидива тумора није било (11 посто *vs* 7 посто).

На крају, треба истаћи да добар адјувантни третман раног карцинома дојке доводи до доброг локалног ефекта лечења, што се постиже оптималним балансом између хируршког третмана, радиотерапије и хемиотерапије.

ЛИТЕРАТУРА

- Mant D, Vessey MP. Epidemiology of breast cancer, In: Bland KI, Copeland EM (Eds). The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases. Saunders, Philadelphia 1991;235-45.
- Mitrović N, Jovičević-Bekić A, Gajić O. Descriptive epidemiology of cancer in Serbia. In: Pavlidis N, Kardamakis D, Costa A (Eds). Cancer Control in the European Mediterranean Balkans and Middle East Countries. European School of Oncology: Athens, Greece 1998;119-28.
- Estave J, Kricke A, Ferlay J, Parkin DM. Facts and Figures of Cancer in the European Community. International Agency for Research of Cancer. Lyon, France 1993;30.
- Sobin LH, Wittekind CH (Eds). TNM Classification of Malignant Tumors. UICC, fifth ed. Wiley-Liss, New York 1997.
- Džodić R. Diagnostic and curative surgery in breast cancer. In: European school of Oncology. New Approaches in Diagnosis and Treatment of Cancer. Belgrade, Yugoslavia 1998;1-13.
- Cuzick J, Stewart H, Peto R et al. Overview of randomized trials comparing radical mastectomy without radiotherapy against simple mastectomy with radiotherapy in breast cancer. Cancer Treat Rep 1987;71:7-14.
- Harris IR. Breast conserving therapy as a model for creating new knowledge in clinical oncology. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;35:641-8.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: an overview of the randomized trials. N Engl J Med 1996;334:1003.
- Cuzick J, Stewart H, Peto R et al. Overview of randomized trials of postoperative adjuvant radiotherapy in breast cancer. Cancer Treat Rep 1987;71:15-29.
- Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L et al. Cause specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. J Clin Oncol 1994;12:447-53.
- Blomqvist C, Tiusanen K, Elomaa I et al. The combination of radiotherapy, adjuvant chemotherapy (cyclophosphamide-doxorubicin-fluorouracil) and Tamoxifen in stage II breast cancer. Long-term follow-up results of a randomised trial. Br J Cancer 1992;66:1171-6.
- McArdle CS, Crawford D, Dykes EH et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in breast cancer. Br J Surg 1986;73:264-6.
- Fuller SA, Haybittle JL, Smith RE, Dobbs HJ. Cardiac doses in post-operative breast irradiation. Radiother Oncol 1992;25:19-24.
- Overgaard M, Hansen S et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. N Engl J Med 1997;337:949-55.
- Levitt SH. Is there a role for post-operative adjuvant radiation in breast cancer? Beautiful hypothesis versus ugly facts: 1987 Gilbert H. Fletcher lecture. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988;14:787-96.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 2000;355:1757-70.
- Haagensen CD, Bodian C. A personal experience with Halsted's radical mastectomy. Ann Surg 1984;199:143-50.
- Danfort DN, Findlay PA, McDonald HD et al. Complete axillary lymph node dissection for stage I-II carcinoma of the breast. J Clin Oncol 1986;4(5):655-62.
- Fisher B, Redmond C, Fisher E et al. Ten-year results of a randomised clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without irradiation. N Engl J Med 1985;312:674-81.
- Pierce LJ, Glatstein E. Postmastectomy radiotherapy in the management of operable breast cancer. Cancer 1994;74:477-85.
- Nacionalni protokol dijagnostike i lečenja malignih tumora dojke. Zdravstvena Zastita 1999;4:49-79.
- Holland R, Veling SHJ, Matrunac M et al. Histologic multifocality of Tis, T1-T2 breast carcinomas: Implications for clinical trials on breast conserving therapy. Cancer 1985;56:979-91.

23. Holland R, Hendriks J, Verbeek A et al. Extent, distribution and mammographic/histological correlations of breast carcinoma. *Lancet* 1990;335:519-22.
24. Solin LJ, Fowble BL, Schultz DJ et al. The significance of the pathology margins of the tumor excision on the outcome of patients treated with definitive irradiation for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:279-87.
25. McCormik B, Finne D. Limited resection for breast cancer: a study of specimen margins before radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:1667-71.
26. Atkins H, Hayward JL, Klugman DJ et al. Treatment of early breast cancer: A report after 10 years of clinical trial. *Br Med J* 1972;2:423-9.
27. Recht A, Silver B, Schnitt S et al. Breast recidive following primary radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:12716.
28. Van Limbergen E, Van den Bogaert W, Van der Schueren E et al. Breast conservation therapy: Local control related to radiation dose to the breast. *Radiother Oncol* 1987;8:1.
29. Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R et al. Risk factors for breast recurrence in premenopausal and postmenopausal patients with ductal cancers treated by conservation therapy. *Cancer* 1990;65:1867-78.
30. Touboul E, Belkacemi Y, Lefranc JP et al. Early breast cancer: influence of type of boost (electrons vs iridium-192 implant) on local control and cosmesis after conservative surgery and radiation therapy. *Radiother Oncol* 1995;34:105-13.
31. Kuske R, Compan P. Breast conservation therapy: 417 breast cancers with a minimum follow-up period of five years. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17(1):235-6.
32. Fisher B, Redmond C, Poisson R et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989;320 (13):822-8.
33. Danoff B, Goodman RL. Identification of subset of patients with early breast cancer in whom conservative surgery and radiation is contraindicated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;21:104.
34. Bartelink H, Van Dam F, Van Dongen J. Psychological effects of breast conserving therapy in comparison with radical mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:381-5.
35. Rebner M, Raju U. Non invasive breast cancer. *Radiology* 1994;190:623-31.
36. Morrow M. Breast conservation for ductal carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:235-6.
37. Lagios M. Ductal carcinoma in situ: pathology and treatment. *Surg Clin North Am* 1990;70:853-71.
38. Solin LJ, Forquet A, McCormick B et al. Salvage treatment for local recurrence following breast conserving surgery and definitive irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30: 3-9.
39. Buchholz TA, Austin-Seymour MM, Moe RE et al. Effect of delay in radiation in the combined modality treatment of breast cancer. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:23-5.
40. Anelli A, Ayala SR, Krutman P et al. Importance of treatment sequence in patients receiving CMF and radiotherapy as adjuvant therapy for breast cancer. Program and abstracts of the 22nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 8-11, 1999; San Antonio, Texas. Abstract 153.

JASMINA MLADENović

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

11 000 Beograd, Pasterova 14

Tel.: + 381 11 361 4660; faks: + 381 11 685 300

О ДОКТОРУ СВЕТИСЛАВУ СП. БАРЈАКТАРОВИЋУ – ПОСЛЕ ТРИДЕСЕТ ГОДИНА

Јелена ЈОВАНОВИЋ-СИМИЋ, Будимир ПАВЛОВИЋ
Секција Историја медицине Српског лекарског друштва, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Доктор Светислав Барјактаровић (1893–1971), редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, други шеф Катедре гинекологије и акушерства од њеног оснивања, управник Гинеколошко-акушерске клинике од 1937. до 1948. године, децембра 1948. године уклоњен је с Факултета из политичких разлога. Писац је класичних уџбеника из гинекологије и акушерства, стручно-популарних књига из ове области и педесет научних радова објављених у домаћој и страниј стручној литератури. Док је био управник Гинеколошко-акушерске клинике, постигао је да се сакупе материјална средства и почне градња нове зграде клинике. Бавио се експерименталним радом и унапредио дијагностику и терапију туберкулозе гениталија, ванматеричне трудноће, гнојних запаљења аднекса, пuerпералне сепсе и др. Посебно се бавио одређивањем пола детета пре рођења. Као лекар, учествовао је у Првом светском рату, у Болничкој чети Моравске дивизије. Носилац Албанске споменице, Крста милосрђа и других одличја.

Кључне речи: Светислав Сп. Барјактаровић, гинекологија, акушерство, одређивање пола плода. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Наставно-научно веће Медицинског факултета, на својој седници одржаној 24. јануара 2001. године, донело је одлуку којом се стављају ван снаге сви правни акти Медицинског факултета Универзитета у Београду којима је удаљено с посла и из наставе двадесет професора овог факултета у периоду 1944–1953. године. Ови људи, за које с правом можемо рећи да су доајени српске медицинске школе, доживели су да после низа година прегалачког рада буду буквално протерани из своје матичне куће, Медицинског факултета у Београду. Међу њима је био и доктор Светислав Сп. Барјактаровић, редовни професор, шеф катедре гинекологије и акушерства и управник Гинеколошко-акушерске клинике. С обзиром да званичног образложења за удаљење с Универзитета није било, стиче се утисак да је др Барјактаровићу највише замерано што није био присталица комунистичке идеологије. Такође, извесну тежину имао је, у том погледу, и говор који је др Барјактаровић одржао при освећењу темеља за нову зграду Гинеколошко-акушерске клинике (садашња зграда Деканата) 1939. године, када се као управник Гинеколошко-акушерске клинике захвалио краљици Марији Карађорђевић која је новчаним прилогом од два милиона динара помогла извођење радова. С друге стране, из Уредбе о органима и наставном особљу универзитета и великих школа, коју је Влада НР Србије донела крајем децембра 1948. године, јасно се види да се тежило попуњавању образовних установа кадром који се вредновао више по идеолошкој припадности него по стручности.

Доктор Барјактаровић је рођен 1893. године у старој београдској породици. Основну школу и Другу београдску гимназију учио је у родном граду где је положио велику матуру 1912. године, после чега одлази на студије медицине у Инсбрук. По избијању Првог светског рата, 1914. године, прекида студије и враћа се у Србију где је мобилисан јула месеца и као

лекар распоређен у Моравску дивизију првог позива, тј. Прву пољску хируршку болницу Друге армије. Из овог периода остао је сачуван и објављен *Рашни дневник доктора Светислава Барјактаровића* у којем читаоца плене младалачки полет и патриотизам писца. Ратни призори на њега остављају дубок утисак и он бележи: „Како се гасе људски животи, неки пуни идеала, а неки пуни брига! Како очеви и старешине својих породица, синови и браћа, узданици куће и породице гину и нестаје их, али цело то размишљање и тај бол угушује у мени мој српски идеал, бити слободан, бити велики!“ [1]. На крају свог дневника лекар Светислав Барјактаровић износи вредан податак који се односи на број рањених: „Рањених у аустро-немачком рату 1915. било је свега на нашем завојишту 12 289, а рањених у бугарско-германском рату 1915. било свега на нашем завојишту 1 602, свега 13.891.“

После рата студије медицине наставља у Прагу, на Карловом универзитету, где је 1923. године промовиран за „доктора целокупног лекарства“. Када се вратио у Београд, запослио се у Општој државној болници, на Гинеколошком одељењу, где специјализује гинекологију и акушерство под руководством професора Милоша Богдановића. За другог асистента је изабран 1926. године, доцент постаје 1931. године, а после изненадне смрти професора Богдановића, 1937, добија место управника Гинеколошко-акушерске клинике и шефа катедре. Године 1939. изабран је за ванредног, а после Другог светског рата, 1947, за редовног професора Медицинског факултета. Током Другог светског рата руководи Гинеколошко-акушерском клиником, која је била једина установа за прихватање породиља на широј територији Београда. Међутим, као што смо већ навели, клинички рад др Барјактаровића прекинут је децембра 1948. и шест месеци после те одлуке др Барјактаровић је без запошљавања. После тога је упућен на рад у Централну спе-

цијалистичку поликлинику града Београда, која се налазила у згради данашњег Института за цереброваскуларне болести „Свети Сава“. Недуго затим, 1950. године, др Барјактаровић је изабран за научног саветника Српске академије наука. До пензионисања, на лични захтев, 1960. године, радио је у Институту за физиологију развића, генетику и селекцију и Биолошком институту Српске академије наука.

Објавио је 50 научних радова, чланака и реферата у домаћој и страној стручној литератури, седам уџбеника и две стручне популарне књиге. Од нарочито значаја је Барјактаровићев превод са чешког језика, 1931. године, Острчиловог уџбеника *Увод у гинеколошко праксу*, као и оригинални уџбеник *Акушерске операције*, који је објавио 1935. године, јер практично није било других уџбеника из ове области још од 1912. године, када је први уџбеник на српском језику објавио проф. др Лазар Ненадовић.

Поље интересовања и рада др Барјактаровића у области гинекологије и акушерства било је веома широко. Из мноштва радова у којима се бавио различитим темама (запаљењски процеси аднекса, ванматерична трудноћа, пuerперална сепса, анестезиологија у акушерству, дијагностика трудноће, туберкулоза гениталија и др.), посебно издвајамо оне који су у гинекологији и акушерству интересантни и данас.

Двадесетих и тридесетих година прошлога века много се трагало за најбржим и најпоузданијим начином дијагностике ране трудноће. Ашхајм-Зондекова реакција, која је постављена 1926. године, била је високог процента тачности, али се споро изводила – резултат се могао добити најраније трећег дана. Доктор Барјактаровић, који се поред практичног, клиничког рада бавио и експерименталним радом, уводи у праксу, почетком тридесетих година, први у земљи модификацију Ашхајм-Зондекове реакције (метод Скот-Бруха), где је, у биолошком огледу са зечицама, могуће добити потврду трудноће за 15 часова (реакција познатија као Фридманова). Још један експериментални рад др Барјактаровића заслужује пажњу: „Утврђивање трудноће помоћу косе“ (1935. године). На Гинеколошко-акушерској клиници је испробана Косјаковљева реакција (1928), која се заснива на брзини деколорације, односно успостављању првобитне боје раствора косе гравидних и негравидних жена. Експерименти су показали да је реакција тачна у високом проценту (при укупном броју трудноћа – 98,4 посто) и да се изводи за свега неколико минута. Др Барјактаровића је веома занимало и откривање пола детета пре рођења. Он је 1940. године поставио „Барјактаровићеву реакцију одређивања пола детета“ која се заснива на испоњености и бројности Монтгомеријевих жлезда у ареолама дојке. Наиме, већа бројност и испоњеност ових жлезда, нарочито у ерекцијном стању брадавица, говори у прилог мушког пола плода. Експериментални рад је показао тачност реакције у 69,6 посто случајева. Занимљиво је да су „Барјактаровићеву реакцију“ испитивали на Гинеколошко-акушерској клиници у Хелсинкију (Финска) 1943. године Сакари Парвиаинен и Ост Марканен и да је забележена тачност у 65 посто случајева. Плод те-



СЛИКА 1. Проф. др С. Барјактаровић, управник Гинеколошко-акушерске клинике (1937–1948).

FIGURE 1. Prof. S. Barjaktarovitch, head of the Department of Gynaecology and Obstetrics (1937-1948).

мељног бављења овим проблемима јесте врло интересантна стручно-популарна књига *Одређивање пола детета пре рођења*, која данас сведочи о великим напорима који су током целокупне историје медицине чињени да се ова тајна природе одгонетне [2]. Проблем је обрађен у поглављима о природним појавама, народним веровањима, астрономији, клиничким испитивањима, радиоестезији, радиографији, хернији, алергији и хормонима.

Током свог двадесетогодишњег клиничког рада др Барјактаровић је унапредио дијагностику и терапију појединих патолошких стања. Помоћ при, често тешкој, дијагностици ванматеричне трудноће давао је „Барјактаровићев знак“ – „на прстима који притискају задњи свод вагине, осећа се, при истовременој перкусији абдомена, таласаста флукација, која се, иначе, на абдомену споља не осећа“ (1927). Уз помоћ овог знака могуће је открити мале количине слободне течности у абдомену.

Изучавајући туберкулозу гениталија, др Барјактаровић примећује: „Ако се опипава тумор који заузима готово целу малу карлицу, а конзистенције је пуне мекше гуме, и ако се даје без нарочитог бола уздизати одоздо нагоре уз осећај на прстима који палпацију врше као да се доле у бази тумора гума растеже, тада је то специфично обољење. Инфламаторни тумори немају овакву покретљивост и осетљиви су“ [3].

Апсцеси оваријума лечени су по Барјактаровићевом методу: „Апсцес се пунктира, па кроз исту иглу,

DOCTOR SVETISLAV SP. BARJAKTAREVITSH – THIRTY YEARS LATER

J. JOVANOVIŠ-SIMITSH, B. PAVLOVIŠ

Section of History of Medicine, Serbian Medical Society, Belgrade

Doctor Svetislav Sp. Barjaktarovitsh (1893-1971), full professor of University School of Medicine in Belgrade, Head of the Department of Gynaecology and Obstetrics since its foundation, Director of the University Teaching Hospital of Gynaecology and Obstetrics from 1937 to 1948, was dismissed from University for political reasons in December 1948. He was the author of classical gynaecological and obstetrics textbooks, popular books, as well as of fifty scientific papers published in domestic and foreign professional literature. While being the Director of the University Teaching Hospital of Gynaecology and Obstetrics he managed to raise money to start the building of a new hospital.

He was engaged in experimental work and improved the diagnosis and therapy of genital tuberculosis, extrauterine pregnancy, adnexal inflammation, puerperal fever, etc. He was especially concerned with the determination of the child's sex before his/her birth. As a medical student he participated in the First World War working in the Company Hospital of the Morava Division. He was holder of the Albanian Commemorative Medal, The Cross of Mercy and other decorations.

Key words: Dr. Svetislav Barjaktarovitsh, gynaecology, obstetrics, determination of sex. (SRP ARH CELOK LEK).

по евакуацији гноја, убризгава се риванол“ (касније пеницилин).

Доктор Барјактаровић је оставио и сопствено, оригинално објашњење механизма овулације код жене, према којем „овулација не зависи само од лутеинизирајућег хормона предњег режња хипофизе, већ и од њеног хормона окситоцина, који изазива контракције *thecae folliculi*“ [4], следећим механизмом: нагомилана течност у фоликулу → наддражај нерава у *th. folliculi* → хиперимија јајника → наддражај хипофизе → лучење окситоцина → настанак контракција *th. folliculi* → повећање интрафоликулне напетости → истицање стигме фоликули → врхунац контракције доводи до прскања фоликула (овулације).

Између два рата др Барјактаровић је имао и приватну ординацију. Као противник намерних прекида трудноће никада их није вршио у својој ординацији. Међутим, подржавао је легализацију побачаја, јер је сматрао да је то начин да се сузбију криминални побачаји, којих је у то време било много, као и да „без слободе материнства нема женине слободе уопште“.

После смрти доктора Барјактаровића, његова породица је цео инвентар његове ординације поклонила једној сеоској амбуланти.

Доктор Барјактаровић се бавио испитивањем здравственог стања и просвећености различитих популација жена и на основу тог искуства написао је популарну књигу *Шта жена мора да зна* која је доживела два издања, 1960. и 1962. године.

Велики борац да гинеколошко-акушерска клиника добије одговарајућу модерну зграду, др Барјактаровић то није дочекао док је био на Факултету. Иако је

градња почела 1939. године, рат је прекинуо радове, а касније је згради промењена намена – у њу су смештени секретаријати трију факултета – Медицинског, Стоматолошког и Фармацеутског.

У ту исту зграду, 22 године после одласка с Универзитета, др Барјактаровић је дошао 1970, на свечану седницу Већа факултета, а на позив тадашњег декана проф. др Борислава Божовића. У позивници је стајало: „...На овој седници ће Вам се уручити спомен-плакета која Вам је додељена од стране Савета и Већа Медицинског факултета поводом 50 година рада Факултета, у знак признања за нарочите заслуге, за рад, напредак и развој Факултета.“

Доктор Светислав Сп. Барјактаровић је умро 1971. године.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ratni dnevnik dr Svetislava Barjaktarovića. Srpska akademija nauka i umetnosti, Beograd 1987.
2. Barjaktarović S. Određivanje pola deteta pre rođenja. Naučna knjiga, Beograd 1952.
3. Barjaktarović S. Ginekologija. Naučna knjiga, Beograd 1963.
4. Barjaktarović S. Akušerstvo I, II. Naučna knjiga, Beograd 1950.
5. Barjaktarović S. Šta žena mora da zna. Naučna knjiga, Beograd 1960.
6. Barjaktarović S. Akušerske operacije. Uranija, Beograd 1935.
7. Barjaktarović S. Ginekološka dijagnostika. Naučna knjiga, Beograd 1959.
8. Pavlović B. Kraljica Marija Karadorđević – veliki srpski dobrotvor i zadužbinar. Versko dobrotvorno starateljstvo Arhiepiskopije beogradske-karlovačke 2000.
9. Monografija „Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu 1920-1935“.
10. Monografija „Pedeset godina Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu“. Galenika, Beograd 1970.
11. Stručni i naučni radovi prof. dr Svetislava Barjaktarovića 1927-1959. Arhiva porodice Barjaktarović.

ПРЕ СТО ГОДИНА ОСНОВАНО ЈЕ ДРУШТВО ЗА ЧУВАЊЕ НАРОДНОГ ЗДРАВЉА

Жарко ВУКОВИЋ

У добри час

Када је маја 1902. године доктор Јован Данић, уредник часописа „Српски архив за целокупно лекарство“ одговорио на позив тројице лекара намерних да оснују Друштво за чување народног здравља, било је јасно да ће Друштво бити основано!

Одговарајући на позив др Радивоја Вукадиновића, окружног лекара, др Владимира Поповића, санитетског мајора и др Слободана Рибникара, општинског лекара, који су га позвали да представља Српско лекарско друштво на оснивачкој конференцији, доктор Данић им је поручио: „Наш одговор лако је погодити. Он гласи: У добри час“ [1].

Између значајних догађаја из историје наше медицине, подухват тројице лекара за оснивање Друштва

Покретац иницијативе

Покретац читавог „пројекта“ био је доктор Радивоје Вукадиновић (1870–1920) који је још 1896. године, као општински лекар у Јагодини на полеђини својих рецепата штампао лекарске поруке о чувању здравља, пишући „збијеним и разговетним стилем за народ“ – следећи неке иностране узоре из тог времена. Израдио је тада и нарочит зидни календар који је назвао „ЗДРАВАЦ“ с порукама о чувању здравља, посвећујући највише пажње нези и исхрани одојчета и малог детета, као једном од најтежих проблема [2].

Наведене активности младог лекара, доктора Радивоја Вукадиновића, а све то на почетку лекарске каријере, могу само једно да значе – да доктору Вукадиновићу припада почасно место као покретачу

ПОД НАЈВИШОМ ЗАШТИТОМ ЊИХОВИХ ВЕЛИЧАНСТАВА КРАЉА АЛЕКСАНДРА I. И КРАЉИЦЕ ДРАГЕ ДРУШТВО ЗА ЧУВАЊЕ НАРОДНОГ ЗДРАВЉА

ПРОГЛАС ПРИЈАТЕЉИМА НАРОДНОГ ЗДРАВЉА

за чување народног здравља заузима једно од почасних места. Било је у то време и других иницијатива тадашњих лекара, који су у ограниченим могућностима земље притиснуте многим невољама, покушавали да решавају нека кључна питања у области здравствене заштите. У то време водила се расправа око оснивања медицинског факултета у Београду и чињени први озбиљнији покушаји за изградњу неопходних капацитета за нормалније функционисање система здравствене заштите.

У таквој ситуацији иницијатива тројице лекара у настојању да поново покушају и „крену да се оснује велико и јако Друштво“ штампајући велики проглас – заслужује и данас нашу пажњу. Требало је имати јаку вољу и храброст и у таква времена, каква су била крајем XIX и почетком XX века, покретати било какве иницијативе у земљи која је била „имуна“ према питањима која су се тичала народног здравља, на које се, како је тада речено „најпре заборављало“.

Имена тројице лекара, покретача иницијативе и оснивача уруштва за чување народног здравља данас су заборављена, а ни Друштво за чување народног здравља више се не спомиње, што представља још једну неправду према нашој прошлости.

здравственог просвећивања у нашој земљи, што је све до данас остало заборављено и више није ни спомињано.

Када је 1896. године у дневном београдском листу **НОВИ ДНЕВНИ ЛИСТ** од 26. и 29. октобра објавио свој проглас „Оснужмо друштво за чување народног здравља“, налазећи се тада на месту зајечарског окружног физикуса, у Зајечару, који је у то време означаван и као „српски Сибир“, доктор Вукадиновић показао је особености изузетне личности, што се касније и показало. То је потврдио и као оснивач часописа „ЗДРАВЉЕ“ и учествујући у то време и у оснивању листа **ПОЛИТИКА**.

У свом прогласу доктор Вукадиновић о томе каже како више „нема воље а ни одушевљења за тражење пута и начина да се у земљи стање поправља“. Ипак, он остаје у нади да ће они који су најпозванији „гг шеф нашег санитета, професор хигијене и председник лекарског друштва, сазвати у Београд лекаре и виђеније чланове нашег грађанства, као и неколико лекара из унутрашњости и да се после тога одмах приступи организацији и раду“. Дирљиво је и данас наше сазнање да је доктор Вукадиновић успео у свом настојању: „заталасали су се сви кругови у престони-

ци и Двор и Црква, сва хумана друштва и сви виђе- нији грађани...” Тада је у свечаној сали Велике шко- ле 19. маја 1902. године био одржан „величанствен збор“ који је отворио Његово високо преосвештен- ство г. Митрополит прикладним говором о потреби да „сви заједнички прионемо на поправци народног здравља“ [3].

После тога лекари иницијатори оснивања Дру- штва изнели су у својим излагањима „многе тужне слике народног здравља у нас“. Указали су и на „присну везу која постоји између народног здравља и одбрамбене моћи народа и за извршење наше на- ционалне задаће, коју има да изврши здрава и сна- жна српска војска...”

После ових излагања „из средине збора“ изабра- ни су чланови одбора који ће „дефинитивну изразу програма узети у своје руке“. Тако је 19. маја (по ста- ром календару) 1902. године постављен и „камен те- мељац Друштва за чување народног здравља [4].

* * *

Обележавајући успомену на оснивање Друштва за чување народног здравља остаје наша обавеза да се још нешто више каже о догађајима минулих времена и са више критичности донесе суд о појединим ставо- вима, међу којима су и неки циљеви који су били са- држани у програму Друштва, а који се тичу наше

„здраве и снажне војске“ и њених циљева! То недо- стаје у нашем обраћању прошлости, када већ посто- је неке чињенице које дају сасвим други утисак о на- шој прошлости. Тако је и с Главним, годишњим ску- пом Српског лекарског друштва од 8. септембра 1909. године, када се „пушка и топ“ проглашавају као основа наше будућности!

И у Друштву за чување народног здравља, поред оснивања часописа ЗДРАВЉЕ и покретања „школа за сеоске домаћице“ – било је бројних пропагандних активности: „Великих пропагандних путовања по зе- мљи Србији“ – како су тада означавана предавања које су држали чланови управе Друштва!

Има у томе и понешто што потсећа на догађања у недавним временима и све до данас, када више нико, како изгледа, не може да васпостави равнотежу у си- стему здравствене заштите у земљи, што све више продубљује кризу у овој области, тако значајној у животу једне земље и народа [5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Danić J. U dobri čas. Narodno zdravlje. 1902;7(5):99-101.
2. Vukadinović R. Popularisanje igijene receptima. Srp Arh Cel Lek 1896;1(1):13-6.
3. Kujumdžić V. Deset godina. Narodno zdravlje 1912;17(5):144-66.
4. Proglas prijateljima narodnog zdravlja. Beogradske opštinske novine 1902;20(32):232.
5. Vuković Z. Srpsko lekarsko društvo 1872-2002. Beograd 2002;174-5.

ПАЖЊА ПРЕТПЛАТНИЦИМА-ПИСЦИМА

У тексту „Упутство сарадницима“, објављеном у *Архиву*, заснованом на „Једнообразним захтевима за рукописе који се подносе биомедицинским часописима“, објављеним у *Архиву* [1995;124(3-4):106-13 и 2002;130(7-8):293], неопходно је испуњавати следеће препоруке и захтеве.

1) Међу општим захтевима:

- рукопис треба доставити у два примерка;
- штампају се чланци који *нису објављени* на српском језику (нити на српском језику дати за штампу другом часопису). Овај захтев треба потврдити писменом изјавом првог аутора рукописа;
- на посебној (првој) страници рукописа треба навести наслов (назив) чланка, без скраћеница, затим пуна имена и презимена аутора индексирана бројевима под којима се наводе називи установа и места у којима аутори раде. На дну странице откуцати име и презиме, поштанску адресу и број телефона једног аутора ради кореспонденције.

2) У *Архиву* [2001;129(11-12):346-7] у чланку „О ауторству писца у медицинским часописима“ наведен је целокупан текст из „Једнообразних захтева“ о томе кога сматрати аутором рукописа, с напоменом да ће Уредништво *Архива* убудуће тражити писмену потврду-образац о испуњавању овог захтева појединачним потписима сваког коаутора рукописа. При томе, ваља истаћи да се ауторство односи на следеће доприносе у *састављању рукописа*:

- а) стварању концепције и изгледу рукописа односно у анализи и тумачењу података;
- б) планирању рукописа односно у његовој критичкој рецензији од знатног интелектуалног садржаја; и
- в) у завршном дотеривању верзије која се нуди за објављивање.

Услови наведени под а), б) и в) морају бити испуњени. Учешће само у прикупљању налаза или сакупљању података не даје право на ауторство. Опште надгледање истраживачке групе такође није довољно за ауторство. За било који део рукописа који је од суштинског значаја за главне закључке мора бити одговоран бар један од аутора.

Сви чланови групе означени као аутори, било испод наслова чланка или у фус-ноти, морају потпуно задовољити мерила ауторства која су наведена. Чланове групе који не испуњавају ова мерила треба навести, с њиховом дозволом, у одељку Захвалнице или у Прилогу.

Потребно је да сваки коаутор на посебном листу-обрасцу потписом потврди да је учествовао у процесу рада на рукопису наведеним под а), б) и в).

3) Најзад, на самом почетку „Упутства сарадницима“ стоји да *Архив* објављује чланке *чланова Српског лекарског друштва* (и чланова других медичких и сродних струка), *претплатника* овог часописа, што подразумева да се уз рукопис подносе и потврде о чланству у СЛД и уплати претплате на *Архив* за сваког писца рукописа посебно.

Молимо сараднике да уз своје сређене рукописе према захтевима „Упутство сарадницима“ доставе и ове изјаве односно одговарајуће потврде.

SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE

JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY

YEAR 130

SEPTEMBER-OCTOBER 2002

NUMBER 9-10

CONTENTS

ARTICLES

- M. Nedeljkovitsh, B. Petrovitsh, D. Djuritsh
MATHEMATICS MODEL IN THE PREDICTION OF HYPERLIPIDEMIA'S INFLUENCE
ON THE THICKNESS OF INTIMA-MEDIA COMPLEX OF A. CAROTIS COMMUNIS
AS THE INDEX OF ATHEROSCLEROSIS 304
- I. Pejchitsh, A. Peco-Antitsh, M. Kostitsh
ESTIMATION OF REPRESENTATIVE BLOOD PRESSURE VALUES IN HAEMODIALYSED CHILDREN 310

COMMUNICATIONS

- J. Zogovitsh
EXTRACORPOREAL SHOCK WAVES LITHOTRIPSY
OF URINARY ORGANS IN PATIENTS WITH ONE KIDNEY 314
- N. Despotovitsh, M. Zdravkovitsh
MULTIPLE ARTERIAL DISEASE IN CLINICAL PRACTICE 318

CASE REPORT

- R. Cholovitsh, N. Grubor, N. Cholovitsh, Lj. Ivitsh
ABDOMINAL PREGNANCY WITH PLACENTA INSERTED IN THE SPLEEN LEFT IN SITU
CAUSING SUBPHRENIC ABSCESS 322
- R. Bogdanovitsh, M. Kuzmanovitsh, J. Markovitsh-Lipkovski, M. Ognjanovitsh,
D. Mitshitsh, I. Stankovitsh, N. Stajitsh, V. Nikolitsh, G. Bunjevachki
CORTICOSTEROID-RESPONSIVE NEPHROTIC SYNDROME
IN CHILDREN WITH MYELODYSPLASTIC SYNDROMES 327
- R. Cholovitsh, N. Grubor, S. Zogovitsh, V. Markovitsh
DUODENAL OBSTRUCTION DUE TO CHRONIC PANCREATITIS 331

HISTORY OF MEDICINE

- J. Jovanovitsh-Simitsh, B. Pavlovitsh
DOCTOR SVETISLAV SP. BARJAKTAREVITSH – THIRTY YEARS LATER 353