

**РЕТИНАЛНИ СЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНО
БЪБРЕЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ**

Валерия Драганова-Вълкова¹, Христинка Борисова-Жечева²

¹ Клиника по очни болести, УМБАЛ „Проф. д-р Стоян Киркович“,
ул. Генерал Столетов 2, гр. Стара Загора

² Отделение по Нефрология, УМБАЛ Бургас, бул. Стефан Стамболов 53, гр. Бургас
e-mails: vp.draganova@gmail.com, hborisova64@gmail.com

Резюме: Очите и бъбреците са предпочитани органи за засягане при някои системни и метаболитни заболявания. Най-вероятно това се дължи на сходството в техните структури. И двата органа се развиват по време на един и същи ембрионален стадий около четвъртата до шестата гестационна седмица, като по този начин определяме силна връзка между очните и бъбречните заболявания. Както описват Dr. Arushi Gupta et al, Indian Journal of Ophthalmology, August 2023. Според проучване на Li et. Al, BMC Ophthalmology 2023, при офталмоскопия на пациенти се търсят ранни изменения в бъбреците на базата на получени вече лабораторни резултати за албуминурия. Това може да бъде важен диагностичен показател, тъй като хипертензивната ретинопатия е пряко свързана с увреждането на съдовия ендотел, сходен с този на бъбречния паренхим. При тях се следи за тютюнопушене, прием на алкохол, прием на антихипертензивни медикаменти и стойности на систолно артериално налягане над 140 mmHg и диастолно артериално налягане над 90 mmHg. От ключово значение при тези пациенти е наличието на 3Д тип 2 с дългогодишна изява. Според Marc Evans et al., Diabetes Ther 2021, January отново се доказва, че наличието на захарен диабет и хипертензивна ретинопатия увеличава риска от развитие на хронична бъбречна недостатъчност. Очните прояви могат да предсказват бъбречно заболяване и/или пациентите с ХБЗ 3-5 стадий са изложени на по-висок риск от развитие на очни прояви обединени като окулоренален синдром.
Ключови думи: Хронично бъбречно заболяване, офталмоскопия, албуминурия, ретинопатия, метаболитни заболявания.

RETINAL ABNORMALITIES IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

Valeria Draganova-Vylkova¹, Hristinka Borisova-Zhecheva²

¹ Eye clinic, UMBAL "Prof. dr Stoyan Kirkovich",

2 General Stoletov str. Stara Zagora

² Nephrology department, University Hospital Burgas,
Stephen Stambolov Blvd. 73. Burgas

e-mails: vp.draganova@gmail.com, hborisova64@gmail.com

Abstract: The eyes and kidneys are the most likely affected organs in some systemic and metabolic diseases. This is probably due to the similarity in their structures. Both organs develop during the same embryonic stage around the fourth to sixth gestational week, thus defining a strong relationship between eye and kidney diseases. As described by Dr. Arushi Gupta et al, Indian Journal of Ophthalmology, August 2023. According to a study by Li et. Al, BMC Ophthalmology 2023, ophthalmoscopy of patients looks for early renal changes based on laboratory results already obtained for albuminuria. This may be an important diagnostic

indicator because hypertensive retinopathy is directly related to vascular endothelium damage, similar to that of the renal parenchyma. They should be monitored for smoking, alcohol intake, antihypertensive medication use, and systolic blood pressure values above 140 mmHg and diastolic blood pressure values above 90 mmHg .The presence of type 2 DM with long-standing expression is of key importance in these patients. As per Marc Evans et al, Diabetes Ther 2021, January it is demonstrated yet again that the presence of DM and hypertensive retinopathy increases the risk of developing chronic renal disease. Ocular manifestations may predict renal disease and/or patients with CKD stages 3-5 are at a higher risk of developing ocular manifestations grouped as an oculorenal syndrome.

Keywords: Chronic renal disease, ophthalmoscopy, albuminuria, retinopathy, metabolic diseases

1. Въведение

Хроничното бъбречно заболяване е световен здравен проблем, не само поради тежестта на протичане на заболяването, довеждащо до намалено качество на живот, но и от връзката със сърдечно-съдовите заболявания и прогресията до бъбречна недостатъчност [23, 19]. Разпространението на хроничното бъбречно заболяване варира от 10% в Европа, до 13% в САЩ и 15% в Япония, като се очаква нарастващото му разпространение, поради увеличаване на други хронични заболявания като захарен диабет, хипертония и затлъстяване, които са рискови фактори за прогресиране на заболяването [21]. Хроничната бъбречна недостатъчност е необратим и прогресивен процес, довеждащ до крайния стадий на бъбречното заболяване и зависимост на пациентите от хемодиализа [2]. Хроничното бъбречно заболяване засяга всички органи, включително окото.

2. Цел, задачи и методи на проучването

Цел на изследването е да се анализират заплашващите зрението нарушения при хронично бъбречно заболяване. Поставените задачи са свързани с изследване на връзката между бъбречни и очни заболявания, анализ на рисковите фактори за бъбречно заболяване и установяване на причините за диабетна ретинопатия, макулна дегенерация и хипертензивна ретинопатия при бъбречна недостатъчност. Използваните методи на изследване са данни от проучвания на пациенти в световен мащаб.

3. Резултати и обсъждане

Зрителните нарушения са чести при наследствени и придобити бъбречни заболявания [4]. Хроничното бъбречно заболяване и основните очни заболявания като макулна дегенерация, свързана с възрастта, диабетна ретинопатия, катаракта са силно свързани с влиянието на метаболитни и съдови рискови фактори, като хипертония, диабет и тютюнопушене. Доказано е, че микроваскуларните увреждания на ретината, предсказват развитието на хронично бъбречно заболяване и пациентите с хронично бъбречно заболяване могат да бъдат изложени на по-висок риск от макулна дегенерация, диабетна ретинопатия и в по-напреднал етап и катаракта. Хроничното бъбречно заболяване може също да се прояви и като окулоренален синдром[12].

Гломерулна базална мембрана (GBM) и мембрана на Bruch съдържат а3, а4 и а5 тип IV колагенови влакна. По този начин заболяванията, засягащи колаген тип IV, могат да засегнат както очите, така и бъбреците, което води до ретинопатия и нефропатия, развиващи се едновременно. При анти-GBM заболяване, IgG автоантитела се развиват срещу а3 колагенови вериги, които се отлагат върху GBM, което води до гломерулонефрит. По същия начин, отлагането на IgG върху мембраната на Bruch води до развитие на хороидална исхемия и отлепване на ретината. Подреждането на

пигментния епител на ретината, мембраната на Bruch и хороидалния капилярен ендотел прилича на ендотела, гломерулната базална мембрана и подоцитите в нефрона. При мембранопродлиферативен гломерулонефрит, електронно плътни отлагания се отлагат върху GBM и мембраната на Bruch, което води до макулна дегенерация, което показва връзката на имунната връзка между очите и бъбреците. Бъбречна и хориоретинална микроциркулация – ретиналната циркулация се развива чрез ангиогенеза, за да снабди вътрешните две трети от ретината, докато перитубуларните капиляри и vasa recta в бъбреците населяват медулата и вътрешния кортекс по същия начин. Ендотелът на хориокапилариса има фенестрации от приблизително 80 nm, което позволява обмена на течности в субретиналното пространство, а гломерулният ендотел има фенестрации с подобен размер, които улесняват ултрафилтрацията в капсулата на Bowman. RAAS е широко изразен в ретиналната и хороидалната васкуларизация, където ангиотензин II действа чрез рецептори от тип I, което води до хориоретинална вазоконстрикция, а прекомерното активиране на RAAS води до диабетна ретинопатия /ДР/ и хронично бъбречно заболяване /ХБЗ/. Интересен е фактът, че локалната ренин-ангиотензин-алдостеронова система е открита в различни компоненти на ретината, в т.ч. микроваскулатура, клетки на Мюлер, ганглийни клетки и пигментен епител на ретината. При тях са открити повишени нива на проренин, ренин и ангиотензин II при вазопродлиферативни заболявания като ретинопатия на недоносени и ДР. Активирането на RAAS може да допринесе за неоваскуларизация на ретината, възпаление, оксидативен стрес, невронална и глиална дисфункция. Ендотелин-1 в очите медира вазоконстрикцията чрез рецептори на ендотелин-А, локализирани предимно в гладките мускули на хороидалните и ретиналните съдове, докато в бъбреците тези рецептори са локализирани в гладките мускули на съдовете на гломерулите и vasa recta. Селективната блокада на рецептора на ендотелин-А в очите увеличава ретиналния кръвен поток и намалява апоптозата на перицитите на ретината и изтъняването на ретината, докато в бъбреците причинява интрагломерулна хипертония, подоцитопатия и фиброза, водещи до прогресия на ХБЗ[8].

Основни патофизиологични механизми, оказващи влияние и допринасящи за хроничното бъбречно заболяване са атеросклероза, съдово ремоделиране, ендотелна дисфункция, възпаление и оксидативен стрес, които също са фактори за много очни заболявания [21].

Макулната дегенерация, свързана с възрастта е най-честата причина за загуба на зрение в развития свят [18]. В проучване на Liew се установява връзка между умерена хронична бъбречна недостатъчност и макулна дегенерация. Авторите в изследването откриват, че ранната макулна дегенерация е три пъти по-честа при пациенти с умерена хронична бъбречна недостатъчност, в сравнение с пациенти без или с лека хронична бъбречна недостатъчност [11]. Дегенерацията на макулата и хроничната бъбречна недостатъчност имат общи рискови фактори за развитието си. [11, 10].

Диабетната ретинопатия се характеризира с наличието на микроангиопатия и исхемия на ретината. Диабетният макулен едем е усложнение на диабетната ретинопатия, което възниква в резултат на повишена съдова пропускливост. Установена е значителна тенденция за развитие на диабетна ретинопатия при влошаване на хроничното бъбречно заболяване. Въпреки, че наличието на диабетна ретинопатия се свързва със захарния диабет, множество проучвания доказват разпространение на заболяването и при пациенти с хронични бъбречни заболявания [20, 21]. Клинично доказано е, че диабетната ретинопатия и хроничното бъбречно заболяване имат общи рискови фактори, като напредване на възрастта, лош гликемичен контрол, систолна хипертония и др. При тези пациенти подобни хистопатологични лезии се отбелязват в гломерулните и ретиналните съдове. Хипертонията,

хипоалбуминемията и протеинурията са независимо свързани с прогресията на диабетната ретинопатия при пациенти с хронично бъбречно заболяване. Хроничното бъбречно заболяване и диабетна ретинопатия са двете основни микроваскуларни усложнения, открити при пациенти с диабет тип 1 и тип 2. Диабетната нефропатия също е свързана с микросъдово увреждане UACR и eGFR са клинични маркери за оценка на бъбречната функция. Съотношението албумин към креатинин в урината (UACR) и ниската изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) са клинични маркери на бъбречната функция. Високият UACR е маркер за ендотелна дисфункция и може да повлияе на микроваскулатурата на бъбрека и ретината. Установена е и връзката между по-високите нива на UACR и диабетна ретинопатия при пациенти с хронично бъбречно заболяване [22].

Хипертензивна ретинопатия е известен маркер за сърдечно-съдово заболяване, като по-тежката ретинопатия е свързана с по-ниска изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR). Наличието на хипертензивна ретинопатия е свързана с широко разпространено системно съдово увреждане, дължащо се на хипертензия. Както разпространението, така и тежестта на ретинопатията се увеличават, когато хипертонията и диабетът съществуват едновременно. В проведени проучвания сред пациенти се установява, че при 49% от пациентите с хронично бъбречно заболяване и диабет е разпространена хипертензивна ретинопатия, докато при тези пациенти без диабет, а само с хронично бъбречно заболяване, хипертензивната ретинопатия се установява при 11%. Съществен фактор за развитие на хипертензивна ретинопатия е намалената бъбречна функция. Патологичните характеристики на ретината са свързани с възпалителни процеси и ендотелна дисфункция, водещи до аномалии на кръвообращението и намалена съдова реактивност. Както ретинопатията, така и нефропатията включват удебеляване на базалната мембрана и мускулните слоеве. Тези патологични и хемодинамични изменения могат да възникнат в цялото тяло и техните ефекти върху васкулатурата на ретината могат да бъдат полезни индикатори за кумулативно микроваскуларно увреждане [24].

В изследване на Nongriug се установява повишен риск от развитие на глаукома при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, като се предполага, че други фактори като исхемия и невропротективни механизми могат да повлияят на чувствителността на зрителния нерв и покачване на вътреочното налягане [13].

Данните от различните проучвания не позволяват категорично да се определи дали образуването или прогресирането на катарактата е свързано с хроничната бъбречна недостатъчност. В изследване на Klein се анализира връзката между серумния цистатин С като маркер за бъбречно заболяване и честотата на свързаната с възрастта катаракта за 15-годишен интервал. Резултатите от изследването показват, че рискът от развитие на катаракта се увеличава с повишаване нивата на маркери като серумен цистатин С, урея и креатинин [10]. В кохортно проучване сред 3654 пациенти на възраст над 49 г., изследващо връзката между креатининовия клирънс, оценката на скоростта на гломерулна филтрация и 5-годишната давност на катаракта и необходимостта от операция, обаче се установява, че няма значимо влияние на бъбречната функция върху честотата на заболяването. Ефектът от умерено или по-тежко бъбречно увреждане и оперативното лечение зависи от възрастта на пациентите [7].

При пациенти с напреднало хронично бъбречно заболяване може да възникне **метастатична калцификация** по ръбовете на клепачите и роговицата. Повишаващите се концентрации на серумен калций и фосфор довеждат до преципитация в междупалпебралната конюнктива и слоя на Бауман на роговицата. Съобщава се също и за калцификати по краищата на клепачите [3, 6]. Това е често срещано усложнение на заболяването. Причините са необичаен хранителен прием на калций или витамин D,

генерализирано увреждане на костите, както при остеомиелит, или метастатични тумори. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност калцификацията обикновено е следствие от вторичен хиперпаратироидизъм появяващ се още в началните стадии на ХБЗ. Това е физиологична хипертрофия на паращитовидните жлези, която възниква в отговор на хипокалциемия и хиперфосфатемията. Полученото повишаване на нивата на паратироидния хормон причинява повишена костна резорбция и следователно повишаване на серумните нива на калций и фосфат [15]. Ексудативното отлепване на ретината е рядка проява на напреднало хронично бъбречно заболяване или краен стадий на бъбречно заболяване при хемодиализа, като основният механизъм са промените в хориокапилярната пропускливост, водещи до натрупване на субретинална течност [21].

Кръвоизливът в ретината възниква при бъбречна недостатъчност като характеристика на умерено-тежките форми на диабетна ретинопатия и макулна дегенерация и се засилва от склонността към кръвене при уремия. Микроваскуларните аномалии на ретината са чести, тъй като хипертонията, реноваскуларното заболяване и диабетът са срещани при повече от половината от всички пациенти с бъбречна недостатъчност и също така са рискови фактори за макро- и микроваскуларно заболяване. Диабетът е най-честата причина за хронична бъбречна недостатъчност в световен мащаб, поради което много пациенти също имат диабетна ретинопатия. В допълнение, популационни проучвания показват, че макулната дегенерация се увеличава при бъбречно увреждане, като рисковите фактори, общи за бъбречната недостатъчност и макулната дегенерация, включват напредване на възрастта, тютюнопушене и хипертония [11]. Измененията на ретината се пораждаат и поради факта, че вътрешната ретина и гломерулната филтрационна бариера имат общи пътища на развитие и структурни характеристики, включително ресничести епителни клетки, базални мембрани и др. Измененията на ретината при наследствено бъбречно заболяване включват образуване на друзи, пигментен ретинит, миопатия, енцефалопатия, лактатна ацидоза, MELAS синдром, кристални отлагания (оксалоза, цистиноза) и съдови аномалии (наследствена ангиопатия, нефропатия и синдром на мускулни крампи; болест на Фабри) [16]. Ефектите върху ретината при придобито бъбречно заболяване включват васкулити, грануломатоза на Wegener и микроскопичен полиангиит и централна серозна ретинопатия при синдром на Goodpasture, при който антителата се свързват с вътрешната гранична мембрана и мембраната на Bruch [4].

В изследване сред 119 пациенти с леко, умерено, тежко и краен стадий на бъбречно заболяване се установяват зрителни увреждания като макулопатия, катаракта и диабетна ретинопатия. Оток на клепачите е наличен при 63,0%, бледност на конюнктивата при 75,6% и калцификация на роговицата при 1,6%. Диабетна ретинопатия се установява при 47,1% от болните с хронично бъбречно заболяване, като по-тежки степени на диабетна ретинопатия са открити с увеличаване на тежестта на бъбречното заболяване [2]. Пациентите, подложени на хемодиализа, страдат от хронични очни заболявания, като диабетна ретинопатия и глаукома, като взаимодействието на тези заболявания с диализната процедура може да доведе до влошаване на зрението [5]. При пациенти с уремия заболеваемостта и смъртността от сърдечно-съдови заболявания са значително по-високи, отколкото в общата популация, като обикновено се свързва с метаболитни промени. Доказана е връзката между уремия и изменения на ретината [1]. Факторите, свързани със сърдечно-съдовите заболявания, са отговорни за около 50% от смъртността при пациенти както с хронична бъбречна недостатъчност, така и с краен стадий на бъбречно заболяване [14]. Както е показано на Табл. 1.

Табл. 1. Показва ретиналните съдови увреждания при пациенти в различни стадия на ХБЗ

Retinal Abnormalities	CKD Stages 1 to 2 (n = 150)	CKD Stage 3 (n = 48)	CKD Stage 4 (n = 40)	CKD Stage 5 (n = 62)	CKD Stage 5 (n = 62)	OR, CI, P (CKD stages 3 to 5 compared with CKD stages 1 to 2)	P for Trend
Microvascular retinopathy	66 (44%)	25 (52%)	30 (75%)	46 (74%)	101 (67%)	2.62, 1.64 to 4.20, <0.01	<0.01
Moderate-severe microvascular retinopathy	19 (13%)	12 (25%)	18 (45%)	29 (47%)	59 (39%)	4.47, 2.50 to 8.00, <0.01	<0.01
Any diabetic retinopathy	16 (11%)	9 of 47 (19%)	14 (35%)	18 (29%)	41 of 149 (28%)	3.18, 1.69 to 5.98, <0.01	<0.01
Proliferative diabetic retinopathy	2 (1%)	2 of 47 (4%)	8 (20%)	8 (13%)	18 of 149 (12%)	10.17, 2.32 to 44.65, <0.01	<0.01
Macular degeneration	43 of 148 (29%)	18 of 45 (40%)	23 of 36 (64%)	21 of 59 (36%)	62 of 140 (44%)	1.94, 1.19 to 3.16, <0.01	0.02
Severe macular degeneration (grades 4 to 5)	1 of 148 (1%)	3 of 45 (7%)	3 of 36 (8.3%)	4 of 59 (6.8%)	10 of 140 (7%)	11.31, 1.43 to 89.54, <0.01	0.08

4. Изводи

Зрителните нарушения са често срещани при придобити и наследствени бъбречни заболявания. Резултатите от изследването установяват, че субконюнктивалната калцификация и катарактата са най-честите сред тях, при хронично бъбречно заболяване. Кръвоизлив в ретината, диабетна ретинопатия и дегенерация на макулата се откриват също при бъбречна недостатъчност. Бъбреците и очите споделят пътища на развитие и структурни характеристики, включително състава на протомера на колаген IV на базалната мембрана и тяхната васкуларност, ето защо и съответната увреда неминуемо води до засягане на двете системи [16].

Библиография

1. Arici, M. Walls, J. End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: Is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int.* 59, 2001, pp. 407-414
2. Bajracharya, L. Shah, D. Raut, K. Koirala, S. Ocular evaluation in patients with chronic renal failure A hospital-based study. *Nepal Med Coll J.* 10, 2008, pp. 209-214
3. Canellos, H. Cooper, J. Paek, A. Multiple calcified deposits along the eyelid margins secondary to chronic renal failure and hyperparathyroidism. *Optometry.* 76, 2005, pp. 181-184
4. Deva, R. Alias, M. Colville, D. et al. Vision-Threatening Retinal Abnormalities in Chronic Kidney Disease Stages 3 to 5. *Clin J Am Soc Nephrol.* 6(8), 2011, pp. 1866-1871
5. Evans, R. Rosner, M. Ocular abnormalities associated with advanced kidney disease and hemodialysis. *Semin Dial.* 18, 2005, pp. 252-257
6. Haddad, R. Witzmann, K. Braun, O. Metastatic calcification to the peripheral fundus in chronic-renal-failure. *Ophthalmologica.* 179, 1979, pp. 178-183

7. Huynh, S. Kifley, A. Strippoli, G. Mitchell, P. Is renal impairment a predictor of the incidence of cataract or cataract surgery? Findings from a population-based study. *Ophthalmology*. 112, 2005, pp. 293-300
8. Goyal, Jawahar Lal; Gupta, Arushi; Gandhi, Pulkit Ocular manifestations in renal diseases, *Indian Journal of Ophthalmology* 71(8):p 2938-2943, August 2023
9. Klein, R. Klein, B. Tomany, S. Cruickshanks, K. The association of cardiovascular disease with long-term incidence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 110, 2003, pp. 1273-1280
10. Klein, B. Knudtson, M. Braza, P. Cystatin C, other markers of kidney disease, and incidence of age-related cataract. *Arch Ophthalmol*. 126, 2008, pp. 1724-1730
11. Liew, G. Mitchell, P. Wong, T. CKD increases the risk of age-related macular degeneration. *J Am Soc Nephrol*. 19, 2008, pp. 806-811
12. Izzedine, H. Bodaghi, B. Launay-Vacher, V. Eye and kidney: from clinical findings to genetic explanations. *J Am Soc Nephrol*. 2003, 14 2003, pp. 516-529
13. Nongpiur, M. Wong, T. Sabanayagam, C. Chronic kidney disease and intraocular pressure: the Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology*. 117, 2010, pp. 477-483
14. Obialo, C. Cardiorenal consideration as a risk factor for heart failure. *Am J Cardiol*. 99, 2007, pp. 21-24
15. Patel, D. Snead, M. Satchi, K. Retinal arteriolar calcification in a patient with chronic renal failure. *Br J Ophthalmol*. 86, 2002
16. Savige, J. Liu, J. Fernandez, D. Handa, J. Hageman, G. Wang, Y. Vote, B. Fassett, R. Sarks, S. Colville, D. The pathogenesis of the perimacular dot and fleck retinopathy in Alport syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51. 2010, pp. 1621-1627
17. Savige, J. Ratnaik, S. Colville, D. Retinal characteristics of inherited renal disease in adults and children. *J Am Soc Nephrol* 2011
18. Thornton, J. Edwards, R. Mitchell, P. Harrison, R. Buchan, I. Kelly S. Smoking and age-related macular degeneration: A review of association. *Eye*. 19, 2005, pp. 935-944
19. Watnick, T. Germino, G. From cilia to cyst. *Nat Genet*. 34, 2003, pp. 355-356
20. Wong, T. Mitchell, P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 351, 2004, pp. 2310-2317
21. Wong, C. Chend, Y. Sabanayagam, C. Kidney and eye diseases: common risk factors, etiological mechanisms, and pathways. *Kidney International*. Volume 85, Issue 6, 2014, pp. 1290-1302
22. Wu, Y, Lin, H. Zheng, C. Wu, Y. Chang, Y. Chen, J. Liang, C. Diabetic Retinopathy as a Risk Factor for Chronic Kidney Disease Progression: A Multicenter Case Control Study in Taiwan. *Nutrients*. 11(3):509, 2019. doi: 10.3390/nu11030509.
23. Zoccali, C. Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: An epidemiologic perspective. *Kidney Int*. 70, 2006, pp. 26-33
24. Wanza, J. Kabedi, N. Lepira, F. Kayembe, T. Hypertensive retinopathy and its association with cardiovascular, renal and cerebrovascular morbidity in Congolese patients. *Cardiovasc J Afr*. 25(5), 2014, pp. 228-232. doi: 10.5830/CVJA-2014-045