

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ  
КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ  
УМБАЛ „Свети Иван Рилски” ЕАД – София

---

*Д-р Диян Кирилов Генов*

**ДИАГНОСТИЧНИ И ПРОГНОСТИЧНИ СТОЙНОСТИ  
НА НЯКОИ БИОХИМИЧНИ И ИНСТРУМЕНТАЛНИ  
МАРКЕРИ ЗА ХРОНИЧНА БЪБРЕЧНА УВРЕДА**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**на дисертационен труд  
за присъждане на образователна и научна степен „доктор”  
по научна специалност 03.01.15 – Нефрология**

*Научен ръководител: Проф. д-р Атанас Кундурджиев, дм*

**София, 2022 г.**

Дисертационният труд е написан в обем от **114 страници** и съдържа **21** фигури и **31** таблици. Библиографската справка съдържа **244** източника – **7** на кирилица и **237** на латиница.

Изследванията, свързани с дисертацията, и проследяването на пациентите, са извършени в Клиниката по нефрология на УМБАЛ „Свети Иван Рилски“ – София.

Дисертантът е лекар в Клиниката по нефрология на УМБАЛ „Свети Иван Рилски“ – София.

Дисертационният труд е обсъден и приет от Катедрения съвет на Катедрата по вътрешни болести при Медицинския факултет на Медицинския университет – София, и е насочен за защита пред

**НАУЧНО ЖУРИ** в състав:

Проф. д-р Боряна Петрова Делийска, дмн – вътрешен член

Доц. д-р Милена Красиминова Николова-Влахова, дм – вътрешен член

Доц. д-р Едуард Емил Тилкиян, дм – външен член

Доц. д-р Велислава Димитрова Димитрова, дм – външен член

Доц. д-р Добрин Николаев Паскалев, дм – външен член

*Резервни членове:*

Доц. д-р Васил Венциславов Василев, дм – вътрешен член

Проф. д-р Светла Василева Стайкова, дмн – външен член

Авторефератът, рецензиите и становищата на научното жури по дисертационния труд са на разположение на интернет страницата на Медицинския факултет, Медицински университет – София.

Официалната защита на дисертацията ще се състои на 14.12.2022 г. от 12:00 ч. в залата на Клиниката по нефрология на УМБАЛ „Свети Иван Рилски“ – София, бул. „Академик Иван Евстратиев Гешов“ 15.

Номерацията на фигурите и таблиците в автореферата и дисертацията е различна.

## СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	4
ВЪВЕДЕНИЕ .....	5
ЦЕЛ И ЗАДАЧИ .....	6
МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ .....	7
РЕЗУЛТАТИ .....	15
– Анализ на получените резултати за CysC .....	22
– Анализ на получените резултати за уромодулин .....	28
– Анализ на получените резултати за резистивен индекс .....	33
– Рискови фактори и предсказващи модели за развитие на ХБЗ.....	42
ОБСЪЖДАНЕ .....	44
– Анализ на получените резултати за CysC .....	45
– Анализ на получените резултати за уромодулин .....	49
– Анализ на получените резултати за резистивен индекс .....	55
– Анализ на рисковите фактори за поява и прогресия на ХБЗ.....	60
– Диагностични и прогностични критерии за ХБЗ .....	61
ИЗВОДИ .....	62
ПРИНОСИ.....	63
ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	64

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АН – артериално налягане

АХ – артериална хипертония

ГФ – гломерулна филтрация

ДВС – дебел възходящ сегмент на бримката на Хенле

ПББ – пункционна бъбречна биопсия

УАБЗ – уромодулин-асоциирано бъбречно заболяване

ХБЗ – хронично бъбречно заболяване

ХБН – хронична бъбречна недостатъчност

BUN – blood urea nitrogen

CI – confidence interval – доверителен интервал

CysC – Cystatin C – цистатин С

(e)GFR – (estimated) glomerular filtration rate

HR – hazard ratio

OR – odds ratio

RI – resistive index – резистивен индекс

PI – pulsatility index – пулсов индекс

sUmod – serum uromodulin – серумен уромодулин

## ВЪВЕДЕНИЕ

Хроничните неинфекциозни болести представляват едно от най-трудните предизвикателства за всички системи на здравеопазване както в индустриализираните, така и в развиващите се страни, поради непрекъснатия им растеж. Така например хроничните бъбречни заболявания (ХБЗ) остават едни от водещите причини за заболяемост и смъртност в световен мащаб. Епидемиологичните данни показват, че без ефективни планове за превенция и контрол ХБЗ вероятно ще продължат да се увеличават глобално. Те засягат всички възрастови групи, като генерират значителни икономически разходи за лечение. Въпреки развитието на медицината търсенето на съвременни диагностични маркери, доказващи ранното бъбречно увреждане, продължава и до днес. Целта е да се идентифицират маркерите, които могат да предложат по-голяма чувствителност, по-ранно откриване и по-голяма прогностична способност за усложнения, свързани с ХБЗ, за да преодолеят част от недостатъците на рутинно използваните в практиката маркери в момента.

## ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

### Цел на изследването

Да се проучи ролята на някои биохимични маркери и ехографски показатели за ранна диагноза на бъбречното увреждане при пациенти с ХБЗ.

### Задачи на изследването

За осъществяване на набелязаната цел дефинираме следните задачи:

1. Да се оцени бъбречната функция при пациентите с ХБЗ, като се използват общоутвърдените биохимични маркери за бъбречна увреда.

2. Да се изследват цистатин С (CysC) и уромодулин при пациенти с различна степен на ХБЗ.

3. Да се изследва резистивният индекс при пациенти с различна степен на ХБЗ.

4. Да се изследват взаимовръзките между общоутвърдените биохимични маркери за бъбречна увреда и CysC.

5. Да се изследват взаимовръзките между общоутвърдените биохимични маркери за бъбречна увреда и уромодулин (sUmod).

6. Да се изследват взаимовръзките между общоутвърдените биохимични маркери за бъбречна увреда и резистивния индекс (RI).

7. Да се изградят диагностични критерии за ранна диагностика на ХБЗ.

8. Да се изгради прогностичен модел за развитие на ХБЗ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

### Материал

В проучването са включени 207 пациенти с различна степен на ХБЗ, подбрани на случаен принцип сред пациентите, преминали за лечение през Клиника по нефрология, УМБАЛ “Свети Иван Рилски”, МУ – София, за периода м. май 2018г.– м. февруари 2021 г.

#### *Включващи критерии:*

1. Пациенти с ХБЗ.
2. В случаите на захарен диабет – гликиран хемоглобин до 7.0%.
3. Липса на инфекции в предхождащите три месеца.
4. Нормално или медикаментозно контролирано артериално налягане със стойности на АН < 150/100 mm Hg.

#### *Исключващи критерии:*

1. Захарен диабет тип 1 или тип 2 с лош метаболитен контрол.
2. Неконтролирана хипертония със стойности на АН  $\geq$  150/100 mm Hg.
3. Хронична употреба на алкохол и/или наркотици.
4. Други заболявания, компрометиращи имунната система.
5. Пациенти след органна трансплантация.
6. Неопластични процеси.
7. Остро възпаление или хроничен възпалителен процес на активно лечение.
8. Хронични чернодробни заболявания.
9. Отказ за участие в клиничното проучване.

Всички пациенти, включени в проучването, са предварително информирани и писмено са документирали съгласието си за участие. Спазени са всички изисквания на Декларацията от Хелзинки, 1996 г.

Пациентите са на средна възраст  $56.81 \pm 14.24$  години, като 108 от тях са жени (52.2%) и 99 (47.8%) – мъже.

## **Методи**

### **1. Анкетен метод**

– анамнеза – снемана по предварително изготвена бланка, еднаква за всички пациенти. Използван е стандартен въпросник, включващ запитване относно захарен диабет, прием на медикаменти и сърдечно-съдов коморбидитет, тютюнопушене. Коронарна атеросклеротична болест се приема при пациенти с данни за прекаран миокарден инфаркт и/или претърпели коронарна ангиопластика, стентирание или байпас хирургия. При пациенти с анамнеза за мозъчен инсулт, каротидна ендартеректомия или стентирание се приема наличието на мозъчносъдова болест. И накрая, при пациенти, които са претърпели нетравматична ампутация на долен крайник, ангиопластика, стентирание или байпас хирургия на артерия на долен крайник, се приема наличието на периферносъдова болест.

### **2. Клинични методи**

- 2.1. Пълен физикален преглед
- 2.2. Измерване на ръст и тегло и изчисляване на индекс на телесна маса (BMI)
- 2.3. Измерване на артериално налягане при стандартни условия.

### **3. Лабораторни методи**

3.1. Изследване на хематологични и биохимични кръвни показатели: На всички болни са изследвани хемоглобин, хематокрит, левкоцити, тромбоцити, урея, креатинин, пикочна киселина, калций, фосфор, албумин, холестерол, LDL, HDL, VLDL, триглицериди, общ белтък, албумин. Кръвните проби са вземани сутрин на гладно чрез венепункция. Използвани са затворени системи (вакутейнери), различни за отделните видове изследвания. Кръвните проби са изработвани същия ден в Централна клинична лаборатория на УМБАЛ „Свети

Иван Рилски” – София. Използвани са стандардни методи, препоръчани от IFCC.

3.2. Общо изследване на урина – относително тегло, рН, наличие на белтък, левкоцити, глюкоза, кетони, микроскопски анализ на урината (изследване на седимент). Материалът (урината) за изследване е взет по всички правила – след тоалет, като е занесена за изследване в Централната клинична лаборатория на УМБАЛ “Свети Иван Рилски” – София, до един час, както е по изискване на международните стандарти.

3.3. Изследване на 24-часова протеинурия – 24-часова урина се събира в сух съд. Размесва се добре и около 10-15 ml се отсипват и се доставят в лабораторията, като се отбелязва общото количество на събраната урина в милилитри.

3.4. Гломерулната филтрация е изчислена по формулата на MDRD:

**$G\Phi \text{ (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 175 \times (\text{SCR}) - 1, 154 \times (\text{възраст}) - 0,203 \times 0,742$  (ако изследваният пациент е жена)**

3.5. Ензимносвързан имуносорбентен анализ (ELISA – enzyme linked immunesorbent assay) за изследване на CysC и уромодулин

Изследването е провеждано в Централна лаборатория на УМБАЛ “Свети Иван Рилски” – София. За провеждане на теста от всеки пациент е взета 5 ml кръв в стандартна вакуум-спруветка, съдържаща K2 ЕДТА като антикоагулант. Кръвта се центрофугира за 30 минути на 4°C при 2000 g за получаване на бедна на тромбоцити плазма. Всички проби от плазма са съхранявани при –80°C до момента на извършване на тестовете.

3.5.1. Принцип на метода – ELISA се отнася към групата на твърдофазовите имунологични методи. При тях в началото антигенът или анти тялото се адсорбира върху определена повърхност. На всеки последващ етап реагентите, които не са свързали специфично, могат лесно да се отмият, докато свързаните остават в комплекс върху повърхността. ELISA се провежда в плаки с многобройни ямки с плоски дъна. Плаките са от пласт-

маса, върху която се адсорбират белтъците. Като първа стъпка в ямките се налива разтвор на антигена и се оставя за известно време, за да може част от него да се адсорбира върху дъната и стените на ямките. След това остатъкът от антигена се изсмуква. За известно време ямките се запълват с разтвор на някакъв индиферентен белтък, най-често говежди серумен албумин. Идеята е той да покрие пластмасата, като я блокира и по този начин да не позволява на никой от следващите реагенти да се адсорбира върху нея неспецифично. Ямките се изпразват отново и в тях се нанася разтворът на първото анти тяло. Дава му се време да реагира. След реакцията с антигена анти тялото се изсмуква и ямките се промиват. Добавя се второ, белязано с ензим анти тяло, което след определен престой в ямката отново се оставя да престои и се промива. Добавя се субстрат за развитие на цветна реакция, катализирана от ензима, с който е белязано второто анти тяло. На различните етапи от реакцията се оставят контроли без антиген, без първо или без второ анти тяло. След като цветната реакция се развие, ямките-проби се сравняват с контролите. Качествена оценка на резултата може да се получи по интензитета на цветната реакция в ямката. Точното количествено отчитане се извършва на фотометричен принцип от ELISA reader – "четци".

### 3.5.2. Изследване на CysC

Използвани са ELISA метод и кит Human ELISA Cystatin C kit (Biovendor Research and Diagnostic Products, Cat. No: RD191009100, Germany) с помощта на имунен нефелометричен метод (нормални стойности 0.50-0.96 mg/L или 500-960 ng/mL).

В Biovendor Human Cystatin C ELISA, стандартите, качествените контроли и пробите се инкубират в микротитратни ямки на плочка, които предварително са покрити с поликлонално античовешко CysC анти тяло. След 30 минути центрофугиране инкубация/300 оборота в минута се промиват трикратно. Приготвя се и се добавя конюгиращ разтвор, като отново следва инкубация за 30 минути/300 оборота в минута.

Отново следва трикратно измиване, добавя се разтвор на субстрат. Инкубира се 10 минути, след което се добавя разтвор на киселина за спиране на реакцията. Измерва се абсорбираният продукт, който е пропорционален на концентрацията на CysC. Конструира се стандартна крива чрез нанасяне на граници на стойностите на абсорбция спрямо концентрациите на стандартите за CysC и концентрациите на неизвестни проби се определят с помощта на тази крива.

### 3.5.3. Изследване на уромодулин

Използван е ELISA kit (Euroimmun AG, Lübeck, Germany). 96-ямкова плака се покрива предварително с уромодулин и се блокира, за да се намали неспецифичното свързване. Пробите от плазма се разреждат 1:101, като се използва буфер за разреждане. Общо 100  $\mu\text{L}$  калибратори, контролни или разредени проби се пипетират в ямките на микротитърната плака, които първоначално са покрити с уромодулин. Впоследствие се добавят 100  $\mu\text{L}$  антитяло до крайна концентрация 50 ng/mL. Микротитърната плака се покрива с фолио и се инкубира в продължение на 120 минути при 450 оборота в минута (rpm) на стайна температура (+18°C до +25°C) в ротационен шейкър. След 2 часа микротитърната плака се промива 3 пъти, като се използва 300  $\mu\text{L}$  промивен буфер. Общо 100  $\mu\text{L}$  стрептавидин-пероксидаза (крайна концентрация 67 ng/mL) се пипетират във всяка ямка, последвана от друга инкубация в продължение на 30 минути при 450 rpm. Следва ново трикратно промиване на микротитърната плака с 300  $\mu\text{L}$  промивен буфер. Добавя се 100  $\mu\text{L}$  субстратен разтвор (съдържащ хромоген тетраметилбензидин и водороден пероксид като субстрат за стрептавидин-пероксидаза), който се пипетира във всяка ямка. Микротитърната плака се инкубира на тъмно за 15 минути при стайна температура. Реакцията се прекратява чрез добавяне на 100  $\mu\text{L}$  стоп разтвор. Това причинява промяна на цвета от синьо към жълто. Накрая субстратният разтвор се измерва с помощта на

фотометър при дължина на вълната 450 nm и референтна дължина на вълната между 620 nm и 650 nm. Долната граница на откриване на уромодулина при този тест е 2.0 ng/mL.

#### **4. Инструментални методи**

##### **4.1. Стандартна 12-канална ЕКГ**

При всички пациенти изследването е проведено в легнало положение след 15 минути покой. Използван е апарат SCHILLER AT-101 при скорост на движение на хартията 25 mm/s и усилване 1 mm = 10 mV.

##### **4.2. Ехографско изследване на бъбреците**

На всички болни е направена абдоминална ехография с помощта на ехографски апарат HITACHI ALOKA F31. Определен е размерът на бъбреците (надлъжен и напречен), измерена е дебелината на паренхимата и е определена неговата ехогенност по скалата на Hricak.

RI е измерван на двата бъбрека на ниво интерлобарни съдове с трансдюсер 3,5 MHz, работещ с пулсова доплерова честота 2,5 MHz. Пациентите са в странично положение. С помощта на цветен доплер се изобразяват бъбречните съдове и се идентифицират интерлобарните артерии (interlobar artery – ILA). Доплеровият пробен обем е 2 mm при PRF (Puls Repetition Frequency) от 1,5 до 2 KHz и ъгъл на насочване < 60°. При спектралния доплеров анализ на ниво на ILA се маркират три последователни еднакви комплекса, като от получената крива автоматично от компютърния софтуер се отчитат следните параметри: резистивен индекс –  $RI = (V_p - V_{min}) / V_p$ . Резистивният индекс на ILA е отчетен на ниво горен, среден и долен полюс и за двата бъбрека. За нормални се приемат стойности от 0,50 до 0,70. За статистическия анализ се вземат средните стойности от измерените на двата бъбрека. При болни с един бъбрек се анализират данните само от него.

4.3. Пункционна бъбречна биопсия с хистологично изследване на биоптата

Бъбречните биопсии са извършени перкутанно, под ехографски контрол, след послойно инфилтриране на тъканите с лидокаин 2%. Използвани са автоматизиран пистолет „COLT“ (Sterylab) с еднократни игли с лумен 16 G, дължина 16 cm или 20 cm или „Tru core II“ (ARGON) с еднократни игли с лумен 16 G, дължина 16 cm или 20 cm. Биопсира се левият бъбрек, но при някои пациенти е предпочетен десният поради противопоказания за левия и по-удобно разположение на десния. Кръвоспиращи средства (калциев глюконат, дицинон) са назначавани по преценка на биопсатора. Пациентите спазват 24-часов постелен режим след манипулацията с контрол на АН и изследване на урината, както и изследване на кръвната картина при необходимост.

Пробите са изследвани със светлинна микроскопия и имунофлуоресцентно, в някои случаи е извършена и електронна микроскопия. Хистологичната класификация на бъбречните заболявания е съобразена с препоръките на Световната здравна организация от 1995 г. Окончателната диагноза за всеки индивидуален пациент е поставена на база на клиничните изследвания в комбинация с хистологичните резултати.

## **5. Статистически методи**

За обработка на данните от проучването, свързано с дисертационната работа, беше използвана статистическата програма IBM SPSS Statistics Version 19.

Използваното от нас критично ниво на значимост е  $\alpha = 0.05$ . Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато P-стойността (P-value) е по-малка от  $\alpha$ .

### *A. Описателни методи и методи за оценка:*

1. Вариационен анализ на количествени променливи – средна стойност, стандартно отклонение, медиана, минимум, максимум.

2. Честотен анализ на качествени променливи (номинални и рангови), който включва абсолютни честоти, относителни честоти (в проценти), кумулативни относителни честоти (в проценти).

3. Графични изображения.

*Б. Методи за проверка на хипотези:*

1. Непараметрични методи

1.1. Методи на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov) и Шапиро-Уйлк (Shapiro-Wilk) – проверка за нормалност на разпределението на количествена променлива.

1.2. Двуйзвядков тест на Колмогоров-Смирнов (Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Test) – сравняване на две групи на една количествена променлива, когато разпределението не е нормално. Той сравнява разликите между две кумулативни относителни разпределения на честотите.

1.3. Метод на Ман-Уитни (Mann-Witney) – сравняване на разпределенията (основно медианите) на количествена променлива, когато разпределението не е нормално, в две групи на една качествена променлива. При теста на Ман-Уитни се сравняват медианите.

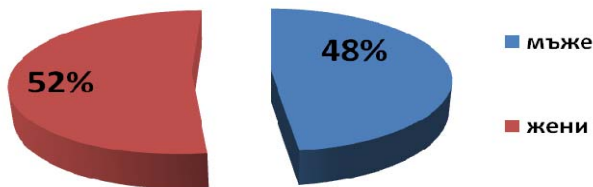
1.4. Тест на Крускал-Уолис (Kruskal-Wallis Test) – сравняване на разпределенията (основно медианите) на количествена променлива, когато разпределението не е нормално, в повече от две групи на една качествена променлива. Предназначен е за проверка на равенството на медианите в няколко извадки (повече от две извадки).

*В. Корелационен анализ:*

1. Непараметричен коефициент на линейна корелация – Спирман.

## РЕЗУЛТАТИ

В проучването са включени 207 пациенти с ХБЗ – 108 жени (52.2%) и 99 (47.8%) мъже (фиг. 1).



Фиг. 1. Разпределение на пациентите по пол

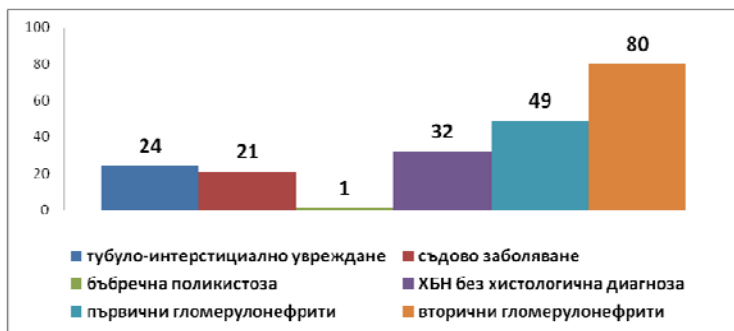
На таблица 1 са представени основните демографски характеристики на пациентите.

Таблица 1. Демографски данни на проучваните пациенти

Показател	Средна стойност $\pm$ SD
Възраст	56.81 $\pm$ 14.242
Тегло (kg)	80.86 $\pm$ 18.446
Височина (cm)	168.89 $\pm$ 8.836
ВМІ	28.250 $\pm$ 5.8489
Систолно артериално налягане (mmHg)	137.00 $\pm$ 18.034
Диастолно артериално налягане (mmHg)	86.45 $\pm$ 10.052

Различните форми на ХБЗ, диагностицирани при пациентите, са представени на фиг. 2. При 24 пациенти като причина за ХБЗ е диагностицирано тубулоинтерстициално увреждане, при 21 – съдово заболяване, и при 1 пациент – бъбречна поликистоза. При 32 от случаите не е установено хистологично заболяването, довело до клинични изяви на ХБН, тъй като при диагностицирането пациентите са били веднага включвани на диализно лечение или са били с различни противопоказания за провежда-

не на ПББ. Основната група ХБЗ са хроничните гломерулонефрити – при 129 пациенти (49 първични и 80 вторични гломерулонефрита). Всички гломерулонефрити са верифицирани хистологично чрез ПББ, проведена преди включване в проучването. Резултатите от хистологичното изследване са с белези на частична ремисия в резултат на лечение при 28 пациенти, 41 случая са активни и 11 – в пълна ремисия.



**Фиг. 2. Клинични форми на ХБЗ**

Различните форми на първичен гломерулонефрит са представени в таблица 2, а хистологичните варианти на вторични гломерулонефрити са представени в таблица 3.

**Таблица 2. Хистологичен вариант на първичен гломерулонефрит**

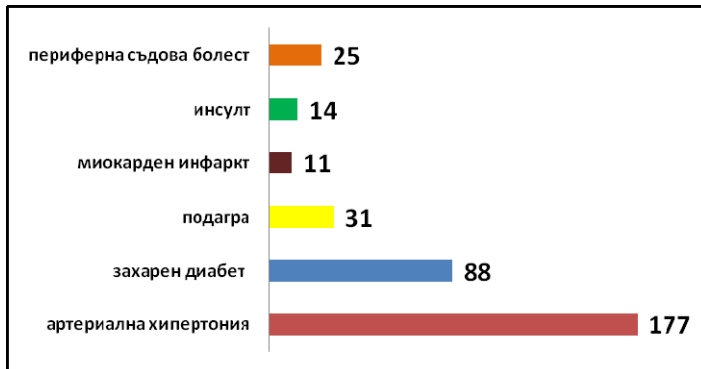
Хистологичен вид	N (брой)
Бързопрогресиращ гломерулонефрит	3
Гломерулонефрит с минимални промени	11
Мезангиопролиферативен гломерулонефрит	6
Огнищна и сегментна гломерулна склероза и хиалиноза	18
Мембранозен гломерулонефрит	3
Мембранопролиферативен гломерулонефрит	1
IgA гломерулонефрит	7

**Таблица 3. Хистологичен вариант на вторичен гломерулонефрит**

Хистологичен вид	N (брой)
Лупусен нефрит	23
Бъбречно засягане при системен васкулит	14
Бъбречна амилоидоза	3
Миеломен бъбрек	1
Диабетна нефропатия	39

Средната продължителност на ХБЗ е  $94.45 \pm 57.87$  месеца.

От придружаващите заболявания най-често се срещат артериална хипертония – при 177 (85.51%) пациенти с ХБЗ, захарен диабет – общо 88 пациенти (42.51%), от които 30 със захарен диабет тип 1 и 58 с тип 2; подагра – 31 пациенти (14.98%). Миокарден инфаркт са преживели 11 пациенти (5.31%), инсулт – 14 (6.76%), а при 25 пациенти е документирана в миналото периферна съдова болест (12.08%). При повечето от пациентите придружаващите заболявания са били повече от едно (фиг. 3).



**Фиг. 3. Придружаващи заболявания**

Провежданата антихипертензивна терапия като групи медикаменти е представена в табл. 4.

**Таблица 4. Антихипертензивна терапия**

Антихипертензивен медикамент	Брой пациенти N = 177
ACEIs	105 (59.3%)
ARBs	65 (36.7%)
CCBs	104 (58.8%)
Beta-blockers	99 (55.9%)
Diuretics	96 (54.2%)
Alpha-blockers	54 (30.5%)

Data are given as n (%). Statistical analysis: Fisher's exact test

ACEIs – angiotensin converting enzyme inhibitors; ARBs – angiotensin-receptor blockers; CCBs – calcium channel blockers

Резултатите от хематологичните и биохимични лабораторни показатели на пациентите са представени в табл. 5 и 6.

**Таблица 5. Основни хематологични показатели**

Лабораторен показател	Средна стойност $\pm$ SD
Левкоцити	8.5593 $\pm$ 2.6756
Тромбоцити	271.17 $\pm$ 92.540
Хемоглобин	127.70 $\pm$ 21.999
Хематокрит	0.3678 $\pm$ 0.05909
Еритроцити	4.3303 $\pm$ 0.77080

**Таблица 6. Биохимични лабораторни резултати**

Биохимичен показател	Средна стойност $\pm$ SD
Кръвна захар	6.0871 $\pm$ 2.19203
Общ белтък	69.94 $\pm$ 7.337
Албумин	41.72 $\pm$ 5.831
Пикочна киселина ( $\mu\text{mol/L}$ )	382.51 $\pm$ 121.211
SCr ( $\mu\text{mol/L}$ )	193.93 $\pm$ 164.691
Урея ( $\text{mmol/L}$ )	11.533 $\pm$ 7.6631
eGFR ( $\text{mL/min/1.73m}^2$ )	50.73 $\pm$ 31.456
CysC ( $\text{mg/L}$ )	2.276 $\pm$ 1.524
sUmod ( $\text{ng/ml}$ )	123.713 $\pm$ 110.336
Калий	4.788 $\pm$ 0.6304
Калций	2.3549 $\pm$ 0.17278
Фосфор	1.3051 $\pm$ 0.3498

Средната стойност на паратиреоидния хормон при пациентите е  $186.61 \pm 234.251$ , а на протеинурията –  $1.3245 \pm 1.75041$  g/24 h.

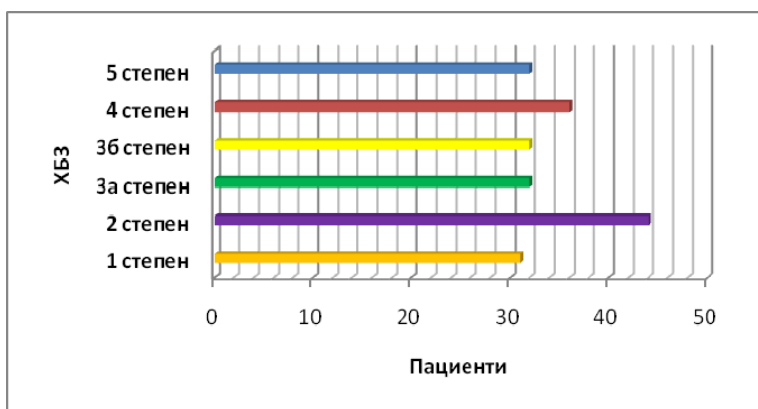
Липидният статус на пациентите е представен в табл. 7.

От ехографското изследване на бъбреците е определен среден размер на левия бъбрек от  $106.92 \pm 12.332$  mm, с дебелина на паренхима  $14.96 \pm 3.516$  mm, за десния бъбрек съответно размер  $106.00 \pm 14.767$  mm, с дебелина на паренхима  $14.96 \pm 3.516$  mm. Средният резистивен индекс, определен при ехографското изследване е  $0.7851 \pm 0.12921$ .

**Таблица 7. Липиден профил на пациентите**

Показател	Средна стойност $\pm$ SD
Холестерол	$5.5822 \pm 1.83418$
Триглицериди	$1.9602 \pm 1.27437$
HDL	$1.3333 \pm 0.45727$
LDL	$3.4624 \pm 1.3021$
VLDL	$0.8913 \pm 0.58834$

Пациентите са разделени в пет група в зависимост от поръките на KDIGO (фиг. 4).



**Фиг. 4. Разпределение на пациентите според степента на ХБЗ**

31 (15%) от пациентите са с ХБЗ I степен (eGFR > 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), 44 (21.3%) – II степен (eGFR: 60 до 89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), 32 (15.5%) от пациентите са в III а степен (eGFR: 45 до 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) и още толкова – в III б степен (eGFR: 30 до 44 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), 36 (17.4%) от пациентите са с IV степен ХБЗ (eGFR:15 до 29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) и 32 (15.5%) – с V степен (eGFR<15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).

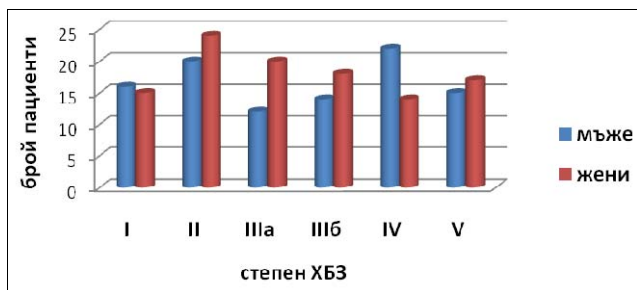
Основните демографски показатели в зависимост от степента на ХБЗ са представени в табл. 8.

**Таблица 8. Демографски показатели на пациентите според степента на ХБЗ**

Степен ХБЗ	Възраст	Мъже	Ръст	Тегло	БМИ	САН	ДАН	ЗД
I (n = 31)	41.00 ± 11.00	16 (51.6%)	172.45 ± 9.504	85.13 ± 22.581	28.555 ± 7.0357	129.19 ± 15.551	84.19 ± 11.188	11
II (n = 44)	54.23 ± 12.49	20 (45.5%)	170.45 ± 9.668	81.11 ± 18.211	27.812 ± 5.6245	130.45 ± 18.452	84.09 ± 9.167	19
III а (n = 32)	58.31 ± 12.653	12 (37.5%)	167.57 ± 7.695	81.77 ± 17.204	29.122 ± 5.9972	132.97 ± 15.391	82.50 ± 10.160	14
III б (n = 32)	63.78 ± 12.199	14 (43.8%)	168.13 ± 8.640	76.94 ± 14.581	27.088 ± 4.6862	138.44 ± 17.935	88.59 ± 8.820	16
IV (n = 36)	64.47 ± 9.327	22 (61.1%)	168.31 ± 7.960	85.31 ± 17.779	30.056 ± 5.5868	147.92 ± 15.136	90.69 ± 8.207	20
V (n = 32)	58.56 ± 14.964	15 (46.9%)	165.62 ± 8.055	73.62 ± 18.139	26.729 ± 5.8332	143.91 ± 17.585	88.91 ± 10.756	8

Разпределението по пол в зависимост от степените на ХБЗ е представено на фиг. 5.

Основните стойности на sUmod, CysC, серумен креатинин, урея, GFR и пикочна киселина на различните пациенти, в зависимост от степените на ХБЗ, са представени в таблица 9.



Фиг. 5. Полово разпределение според степените на ХБЗ

Таблица 9. Основни лабораторни показатели в зависимост от степента на ХБЗ

Степен ХБЗ	sUmod (ng/ml)	CysC (ng/ml)	SCr ( $\mu\text{mol/L}$ )	Урея (mmol/L)	GFR	Албумин	Пик. к-на
I (n = 31)	216.134	945.772	73.71	5.022	100.52	44.61	336.47
	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
II (n = 44)	110.431	283.105	10.283	1.7163	7.852	4.732	117.279
	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
III a (n = 32)	197.454	1321.133	84.64	5.550	77.63	42.39	323.07
	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
III б (n = 32)	126.746	665.032	12.895	1.378	7.971	6.728	72.062
	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
IV (n = 36)	141.384	1699.548	114.25	7.719	52.19	42.31	359.94
	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
V (n = 32)	92.870	701.924	18.235	3.173	4.388	4.434	111.803
	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
V (n = 32)	82.46	2569.074	154.97	11.736	36.78	43.63	395.87
	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
V (n = 32)	61.683	1435.610	29.778	2.869	4.456	3.069	99.076
	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
V (n = 32)	53.923	3343.687	256.33	16.574	22.19	40.10	473.83
	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
V (n = 32)	42.156	827.266	56.373	5.230	4.714	6.720	132.254
	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
V (n = 32)	37.770	3958.314	509.09	23.216	10.12	37.45	414.16
	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
V (n = 32)	32.166	1915.251	168.864	7.302	2.721	5.198	129.00
	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$

В групата на ХБЗ I степен 19 пациенти са с АХ, а във II степен – 32 пациенти. В ХБЗ IIIa степен – 28 пациенти, а в IIIб степен – 32 пациенти са с АХ. В групата на ХБЗ IV степен 35 пациенти са с АХ, а в групата с V степен на ХБЗ са 31.

Групите антихипертензивни медикаменти, използвани за лечение на АХ, при пациентите в зависимост от степента на ХБЗ са представени в табл. 10.

**Таблица 10. Антихипертензивни медикаменти според степента на ХБЗ**

Степен ХБЗ	ACEIs	ARBs	CCBs	Beta-blockers	Diuretics	Alpha-blockers
I (n = 31)	10	5	9	13	3	3
II (n = 44)	19	8	17	20	15	6
III a (n = 32)	14	13	16	21	15	6
III б (n = 32)	9	15	15	20	18	10
IV (n = 36)	11	16	29	28	25	20
V (n = 32)	6	8	27	21	22	15

Промяната в средните стойности на резистивния индекс, определен при ехографското изследване на бъбреците, спрямо степента на ХБЗ е представен в табл. 11.

**Таблица 11. Резистивен индекс според степента на ХБЗ**

Степен ХБЗ	RI
I (n = 31)	0.6882 ± 0.12317
II (n = 44)	0.7158 ± 0.08979
III a (n = 32)	0.7604 ± 0.09058
III б (n = 32)	0.8395 ± 0.11579
IV (n = 36)	0.8510 ± 0.10992
V (n = 32)	0.9369 ± 0.07605

Данните са представени като средна стойност (SD) или брой (n).

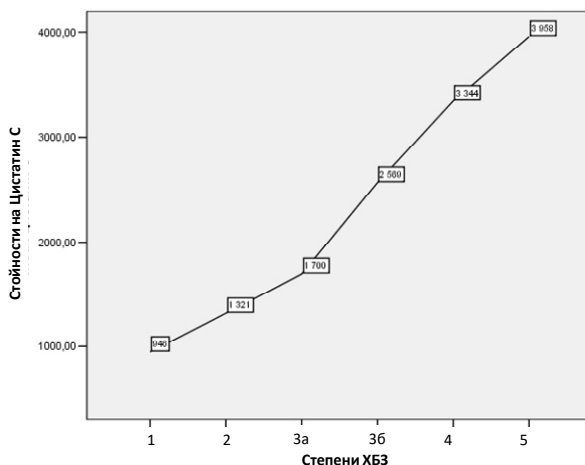
– **Анализ на получените резултати за CysC**

Средните стойности на CysC в зависимост от степента на ХБЗ са представени в табл. 12.

**Таблица 12. CysC според степента на ХБЗ**

Степен ХБЗ	Ср. стойност	Стандартно отклонение	Мин	Макс
1	945.7719	283.105	567.11	1752.90
2	1321.1330	665.032	597.87	3757.00
3а	1699.5481	701.924	621.31	3411.80
3б	2569.0744	1435.610	1105.30	9242.10
4	3343.6867	827.266	1438.90	4109.60
5	3958.3141	1915.251	1890.30	10010.00

С напредване на степента на ХБЗ нарастват и стойностите на CysC (фиг. 6).



**Фиг. 6. Стойности на CysC според степента ХБЗ**

Съществуват статистически значими разлики между стойностите на CysC за ХБЗ първа степен, сравнени със средната стойност на CysC за ХБЗ втора степен ( $p = 0.002$ ), както и средните стойности при ХБЗ първа степен и останалите степени ( $p < 0.0001$ ) (табл. 13).

Основните резултати от корелационния анализ са представени в табл. 14.

**Таблица 13. Значение на CysC при различните степени ХБЗ**

Степени на ХБЗ, между които е сравняван CysC	P-стойност
1/2	0,002*
1/3a	< 0,0001*
1/3б	< 0,0001*
1/4	< 0,0001*
1/5	< 0,0001*
2/3a	0,009
2/3б	< 0,0001*
2/4	< 0,0001*
2/5	< 0,0001*
3a/3б	< 0,0001*
4/3a	< 0,0001*
4/3в	< 0,0001*
5/3a	< 0,0001*
5/3б	< 0,0001*
4/5	0,547

C \* са отбелязани статистически значимите разлики

Използвани тестове: Методът на Ман-Уитни и Т-критерий.

Съществува положителна корелационна зависимост между продължителността на ХБЗ и стойностите на CysC ( $r = 0.294$ ,  $p < 0.001$ ).

Положителна е корелацията между продължителността на АХ и стойностите на CysC ( $r = 0.208$ ,  $p = 0.006$ ). Положителна корелация се отчита и между стойностите на систолното АН ( $r = 0.379$ ,  $p < 0.001$ ), както и на диастолното АН ( $r = 0.277$ ,  $p < 0.001$ ) и стойностите на CysC.

От хематологичните показатели хемоглобинът ( $r = -0.578$ ,  $p < 0.001$ ), хематокритът ( $r = -0.535$ ,  $p < 0.001$ ) и еритроцитите ( $r = -0.588$ ,  $p < 0.001$ ) корелират със стойностите на цистатин С, като връзката е отрицателна.

CysC показва статистически значима корелационна зависимост с албумина ( $r = -0.363$ ,  $p < 0.001$ ), пикочната киселина ( $r = 0.363$ ,  $p < 0.001$ ), серумния креатинин ( $r = 0.808$ ,  $p < 0.001$ ), уреята ( $r = 0.785$ ,  $p < 0.001$ ) и eGFR ( $r = -0.822$ ,  $p < 0.001$ ).

CysC показва корелационна зависимост и с паратиреоидния хормон ( $r = 0.477$ ,  $p < 0.001$ ), калия ( $r = 0.305$ ,  $p < 0.001$ ), калция ( $r = -0.274$ ,  $p < 0.001$ ), както и фосфора ( $r = 0.423$ ,  $p < 0.001$ ).

CysC показва корелационна зависимост и с протеинурията ( $r = 0.364$ ,  $p < 0.001$ ).

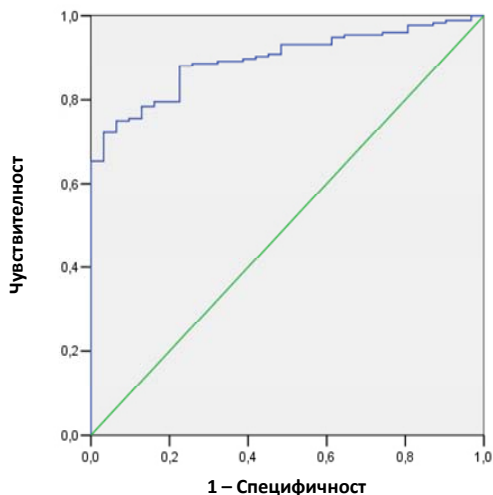
**Таблица 14. Корелационна зависимост между CysC и други показатели**

Параметър	R	p
Продължителност ХБЗ	$r = 0.294$	$p < 0.001$
Продължителност АХ	$r = 0.208$	0.006
Систолно АН	$r = 0.379$	$p < 0.001$
Диастолно АН	$r = 0.277$	$p < 0.001$
Албумин	$r = -0.363$	$p < 0.001$
SCr	$r = 0.808$	$p < 0.001$
Урея	$r = 0.785$	$p < 0.001$
Пикочна киселина	$r = 0.363$	$p < 0.001$
eGFR	$r = -0.822$	$p < 0.001$
Протеинурия	$r = 0.364$	$p < 0.001$
Паратиреоиден хормон	$r = 0.477$	$p < 0.001$

На фиг. 7 е представена ROC кривата за стойностите на CysC при сравнение на ХБЗ 1-ва степен и останалите степени на ХБЗ. Площта под кривата е 0,896 (95% CI 0.851-0.941),  $p < 0.023$ .

При стойности на CysC  $\geq 1561.9$  ng/ml вероятността за това пациентът да е в група ХБЗ, различна от първа степен, е с най-висока чувствителност на резултата – 72.16%, и много висока специфичност – 96.77%.

РОК крива на Цистатин С



Фиг. 7. ROC анализ CysC 1-ва степен ХБЗ и останалите степени ХБЗ

В табл. 15 са представени различни стойности на CysC, които със значителна чувствителност и специфичност могат да позволят разграничаването на две съседни степени ХБЗ.

Таблица 15. Чувствителност и специфичност на CysC за определяне на ХБЗ степените

Степен ХБЗ	Стойност CysC	Чувствителност %	Специфичност %
1-ва спрямо 2-ра	992.47	63.6	77.4
2-ра спрямо 3а	1213.51	78.10	63.60
3а спрямо 3б	1772.2	81.30	62.50
3б спрямо 4	3532.635	61.10	90.60

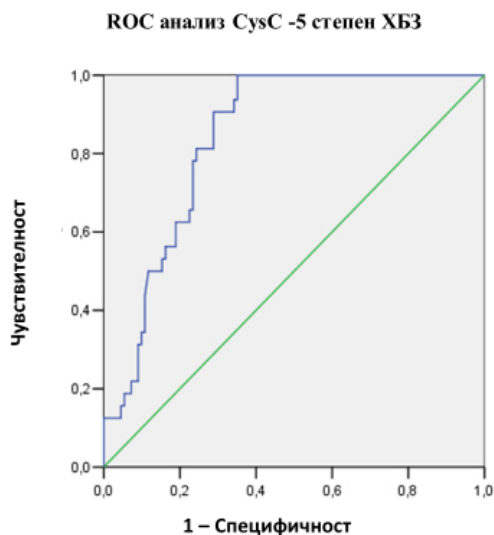
При стойности на CysC  $\geq 992.47$  ng/ml вероятността за това пациентът да е във втора група ХБЗ, е с относително висока чувствителност на резултата – 63.6%, и добра специфичност – 77.4%. Логистичният регресионен анализ показва, че стойности на CysC,

по-големи от 992.47 ng/ml повишават 6 пъти вероятността пациентът да попадне във втора степен ХБЗ, а не в 1-ва степен (OR 6,00; 95% CI 2,116-17,012;  $p = 0,001$ ). Резултатите за другите степени ХБЗ са представени в табл. 16.

**Таблица 16. CysC като показател за оценка на риска за различните степени на ХБЗ**

Степени ХБЗ	Стойност CysC	OR	95%CI	p
Разграничаване ХБЗ 2 от ХБЗ 1	992.47	6.000	2.116 -17.012	0.001
2-ра спрямо 3а	1213.51	6.250	2.211-17.667	0.001
3а спрямо 3в	1772.2	7.222	2.309-22.588	0.001
3б спрямо 4	3532.635	15.190	3.881-59.454	< 0.0001

На фиг. 8 е представена ROC кривата за стойностите на CysC при сравнение ХБЗ 5-а степен и останалите степени на ХБЗ. Площта под кривата е 0,841 (95% CI 0.778-0.903),  $p < 0.001$ .



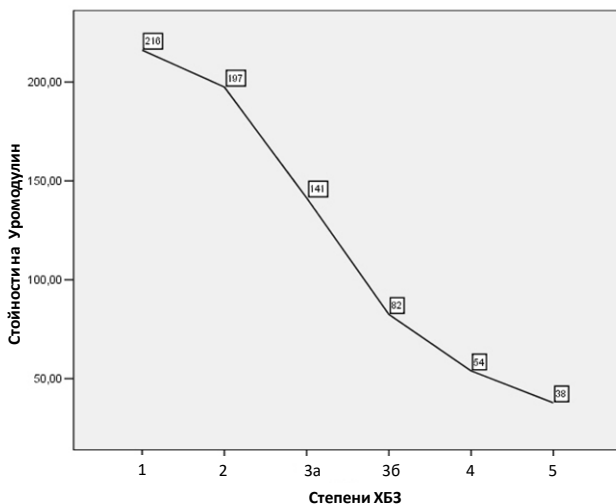
**Фиг. 8. ROC анализ CysC – 5-а степен ХБЗ и останалите степени ХБЗ**

При стойности на CysC над 1873.15 ng/ml вероятността за това пациентът да е в пета група ХБЗ, е с относително висока чувствителност на резултата – 99.8%, и добра специфичност – 64.9%.

Стойност на CysC над 2340 ng/ml увеличава шанса за попадането в ХБЗ 5 степен 10 пъти повече в сравнение с шанса пациентът да попадне в някоя от останалите степени (OR 10,698; 95% CI 4,023-28,450;  $p < 0,001$ ).

### – Анализ на получените резултати за уромодулин

С напредване на степента на ХБЗ намаляват стойностите на уромодулин (фиг. 9).



Фиг. 9. Стойности на уромодулин според степента ХБЗ

В табл. 17 са представени средните стойности на уромодулин в зависимост от степента на ХБЗ.

При сравнение стойностите на sUmod при различните степени ХБЗ, за по-голяма част от случаите съществуват статистически значими разлики ( $p = 0,0033$  при спазване правилото на Бонферони) (табл. 18).

**Таблица 17. Средни стойности на уромодулин в зависимост от степента на ХБЗ**

Степен ХБЗ	Ср. стойност	Станд. отклонение	Мин	Макс
1	216,1343	110,43136	45,75	410,00
2	197,4537	126,74578	27,86	709,64
3а	141,3843	92,86976	23,19	373,42
3б	82,4600	61,68251	24,05	337,20
4	53,9231	42,15581	3,01	255,42
5	37,7700	32,16615	1,58	136,41

**Таблица 18. Значение на уромодулин при различните степени ХБЗ**

Степени на ХБЗ, между които е сравняван уромодулин	P-стойност
1/2	0,354
1/3а	0,009
1/3б	< 0,0001*
1/4	< 0,0001*
1/5	< 0,0001*
2/3а	0,019
2/3б	< 0,0001*
2/4	< 0,0001*
2/5	< 0,0001*
3а/3б	0,002*
3а/4	< 0,0001*
3а/5	< 0,0001*
3б/4	0,008
3б/5	< 0,0001*
4/5	0,022

C \* са отбелязани статистически значимите разлики;

Използвани тестове: Методът на Ман-Уитни и Т-критерий.

Резултатите от корелационния анализ, които показват най-значимите зависимости са представени в табл. 19.

Стойностите на уромодулин показват добра отрицателна корелация с продължителността на ХБЗ ( $r = -0.307$ ,  $p < 0.0001$ ) и продължителността на АХ ( $r = -0.208$ ,  $p = 0.005$ ). Освен това се установява отрицателна корелация между стойностите на уромодулин и тези на систолното АН ( $r = -0.387$ ,  $p < 0.0001$ ) и диастолното АН ( $r = -0.297$ ,  $p < 0.0001$ ).

От хематологичните показатели уромодулин корелира добре с хемоглобина ( $r = 0.515$ ,  $p < 0.0001$ ), хематокрита ( $r = 0.480$ ,  $p < 0.0001$ ) и еритроцитите ( $r = 0.476$ ,  $p < 0.0001$ ).

**Таблица 19. Корелационни зависимости на sUmod**

Параметър	R	p
Продължителност ХБЗ	-0.307	< 0.0001
Продължителност АХ	-0.208	0.005
Систолно АН	-0.387	< 0.0001
Диастолно АН	-0.297	< 0.0001
Албумин	0.274	< 0.0001
SCr	-0.712	< 0.0001
Урея	-0.680	< 0.0001
Пикочна киселина	-0.297	< 0.0001
CysC	-0.680	< 0.0001
eGFR	0.713	< 0.0001
Протеинурия	-0.351	< 0.0001
Паратиреоиден хормон	-0.449	< 0.0001
RI	-0.511	< 0.0001

Корелационният анализ показва негативна връзка между sUmod и серумния креатинин ( $r = -0.712$ ,  $p < 0.0001$ ), стойностите на уреята ( $r = -0.680$ ,  $p < 0.0001$ ), пикочната киселина ( $r = -0.297$ ,

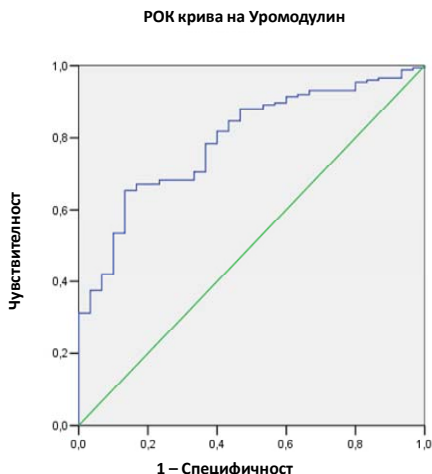
$p < 0.0001$ ) и CysC ( $r = -0.680$ ,  $p < 0.0001$ ). Същевременно корелацията между sUmod с албумина ( $r = 0.274$ ,  $p < 0.0001$ ), протеинурията ( $r = -0.351$ ,  $p < 0.0001$ ) и eGFR ( $r = 0.713$ ,  $p < 0.0001$ ) е положителна.

Отрицателна корелация се установява между стойностите на уромодулин и резистивния индекс ( $r = -0.511$ ,  $p < 0.0001$ ).

sUmod показва статистически значима връзка със стойностите на холестерола ( $r = 0.147$ ,  $p = 0.036$ ), HDL ( $r = 0.249$ ,  $p < 0.0001$ ), LDL ( $r = 0.175$ ,  $p = 0.013$ ), VLDL ( $r = -0.184$ ,  $p = 0.010$ ) и триглицеридите ( $r = -0.192$ ,  $p = 0.006$ ).

Статистически значима обратна връзка се установява между стойностите на sUmod и паратиреоидния хормон ( $r = -0.449$ ,  $p < 0.0001$ ), серумния калий ( $r = -0.331$ ,  $p < 0.0001$ ) и фосфор ( $r = -0.315$ ,  $p < 0.0001$ ). От друга страна, зависимостта между sUmod и калция е положителна ( $r = 0.195$ ,  $p = 0.006$ ).

На фиг. 10 е представена ROC кривата за стойностите на уромодулин при 1-ва степен ХБЗ и останалите степени на ХБЗ. Площта под кривата е 0.793 (95% CI 0.716-0.870),  $p = 0.039$ .



**Фиг. 10. ROC анализ уромодулин – 1-ва степен ХБЗ останалите степени ХБЗ**

При стойности на уромодулин под 99.29 ng/ml вероятността за това пациентът да е в група ХБЗ, различна от първа степен, е с относително добра чувствителност на резултата – 65.34%, и сравнително висока специфичност – 86.67%. Тези стойности повишават шанса пациентът да е в група, различна от ХБЗ 1-ва степен, 12 пъти (OR 12.254; 95% CI 3,614-43,477;  $p < 0,0001$ ).

В табл. 20 са представени различни стойности на уромодулин, които със значителна чувствителност и специфичност могат да позволят разграничаването на две съседни степени ХБЗ.

**Таблица 20. Чувствителност и специфичност на стойностите на уромодулин за разграничаване на различните степени ХБЗ**

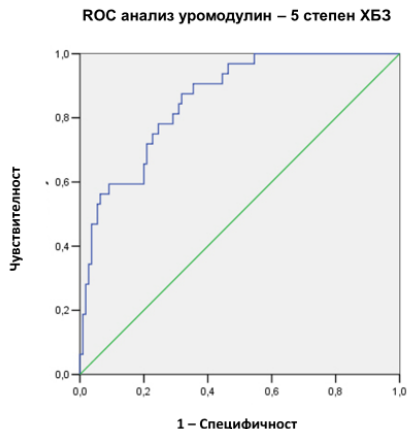
Степен ХБЗ	Стойност уромодулин	Чувствителност %	Специфичност %
1-ва спрямо 2-ра	179,73	81,80%	60,00%
2-ра спрямо 3а	159,08	71,90%	61,40%
3а спрямо 3б	63,151	50,00%	90,60%
3б спрямо 4	39,545	44,40%	87,50%
4 спрямо 5	28,4575	56,30%	80,60%

Стойности на уромодулин над 202.425 ng/ml са с голяма вероятност пациентът да е с ХБЗ 1-ва степен (много висока чувствителност на теста – 84,7%, с относително добра специфичност – 56,7%).

На фиг. 11 е представена ROC кривата за стойностите на уромодулин за 5-а степен ХБЗ и останалите степени на ХБЗ. Площта под кривата е 0,857 (95% CI 0.791-0.923),  $p < 0.001$ .

Стойности на уромодулин под 69.0325 ng/ml са с голяма вероятност пациентът да е с ХБЗ 5-а степен (много висока чувствителност на теста – 87,5%, с добра специфичност – 68,2%).

Стойност на уромодулин, по-малка от 69.0325 ng/ml, увеличава шанса за попадането в ХБЗ 5-а степен 15 пъти повече в сравнение с шанса пациентът да попадне в някоя от останалите степени (OR 15,00; 95% CI 4,885-46,058);  $p < 0,001$ .



**Фиг. 11. ROC анализ уромодулин – 5-а степен ХБЗ и останалите степени ХБЗ**

Логистичният регресионен анализ показва, че стойности на уромодулин, по-ниски от 159.08 ng/ml, повишават 4 пъти вероятността пациентът да попадне в трета или по-висока степен ХБЗ, а не във 2-ра степен (OR 4,059; 95% CI 1,522–10,824;  $p = 0,005$ ).

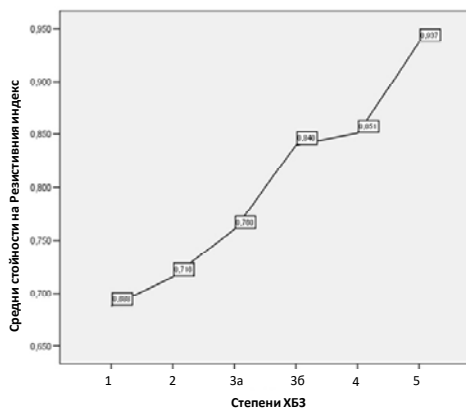
Резултатите за другите степени ХБЗ са представени в табл. 21.

**Таблица 21. Уромодулин като показател за оценка на риска за различните степени на ХБЗ**

Степени ХБЗ	Стойност уромодулин	OR	95%CI	p
1-ва спрямо 2	179.73	4.107	1.430-11.799	0.009
2-ра спрямо 3а	159.08	4.059	1.522-10.824	0.005
3а спрямо 3б	63.151	24.000	3.358-171.539	0.002
3б спрямо 4	39.545	5.600	1.626-19.290	0.006
4 спрямо 5	28.4575	5.327	1.807-15.704	0.002

**– Анализ на получените резултати за резистивен индекс**

С напредване на степента на ХБЗ нарастват стойностите на резистивния индекс (фиг. 12).



**Фиг. 12.** Стойности на RI според степента на ХБЗ

Основните корелационни зависимости с участието на RI са представени в табл. 22.

**Таблица 22.** Корелационни зависимости на RI

Параметър	r	p
Продължителност ХБЗ	0.244	0.014
Продължителност АХ	0.203	0.016
Систолно АН	0.252	0.001
Диастолно АН	0.220	0.004
Албумин	-0.311	< 0.0001
Креатинин	0.547	< 0.0001
Урея	0.573	< 0.0001
Пикочна киселина	0.211	0.007
eGFR	-0.595	< 0.0001
Протеинурия	0.253	0.001
Паратиреоиден хормон	0.243	0.023

Стойностите на резистивния индекс показват добра положителна корелация с продължителността на ХБЗ ( $r = 0.244$ ,  $p = 0.014$ ) и продължителността на АХ ( $r = 0.203$ ,  $p = 0.016$ ). Освен това се установява положителна корелация между стойностите на резистивния индекс и тези на систолното АН ( $r = 0.252$ ,  $p = 0.001$ ) и диастолното АН ( $r = 0.220$ ,  $p = 0.004$ ).

От хематологичните показатели резистивният индекс показва значителна отрицателна връзка с хемоглобина ( $r = -0.345$ ,  $p < 0.0001$ ), хематокрита ( $r = -0.342$ ,  $p < 0.0001$ ) и еритроцитите ( $r = -0.306$ ,  $p < 0.0001$ ).

Резистивният индекс показва статистически значима обратна връзка със стойностите на HDL ( $r = -0.182$ ,  $p = 0.017$ ).

Корелационният анализ показва негативна връзка между резистивния индекс и албумина ( $r = -0.311$ ,  $p < 0.0001$ ) и позитивна между него и пикочната киселина ( $r = 0.211$ ,  $p = 0.007$ ).

Резистивният индекс корелира добре със серумния креатинин ( $r = 0.547$ ,  $p < 0.0001$ ), стойностите на уреята ( $r = 0.573$ ,  $p < 0.0001$ ), протеинурията ( $r = 0.253$ ,  $p = 0.001$ ) и eGFR ( $r = -0.595$ ,  $p < 0.0001$ ).

Статистически значима положителна връзка се установява между стойностите на резистивния индекс и паратиреоидния хормон ( $r = 0.243$ ,  $p = 0.023$ ), фосфора ( $r = 0.264$ ,  $p = 0.001$ ) и серумния калий ( $r = 0.219$ ,  $p = 0.004$ ).

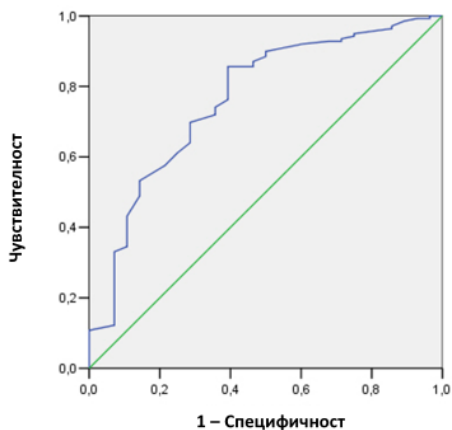
Зависимостта между резистивния индекс и калция е отрицателна ( $r = -0.157$ ,  $p = 0.048$ ).

На фиг. 13 е представена ROC кривата за стойностите на резистивния индекс при ХБЗ 1-ва степен спрямо останалите степени на ХБЗ. Площта под кривата е 0.764 (95% CI 0.663-0.865),  $p < 0.001$ .

При стойности на  $RI \leq 0.680$  вероятността пациентът да е с 1-ва степен ХБЗ е с чувствителност 87.10% и специфичност от 63.60%.

Стойност на резистивния индекс  $< 0.695$  е с вероятност пациентът да е с 1-ва степен ХБЗ с чувствителност 85.61% и специфичност от 60.71%.  $RI < 0.695$  увеличава шанса за попадането в ХБЗ 1-ва степен 9 пъти повече в сравнение с шанса пациентът да попадне в някоя от останалите степени (OR 9,195; 95.0% CI 2.374-41.561);  $p < 0,0001$ .

ROC анализ RI – 1 степен ХБЗ



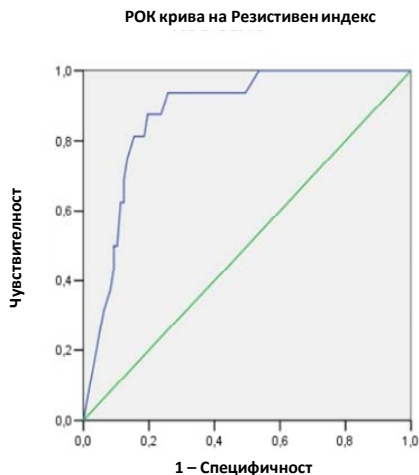
Фиг. 13. ROC анализ RI – 1-ва степен ХБЗ и останалите степени ХБЗ

На фиг. 14 е представена ROC кривата за стойностите на резистивния индекс при ХБЗ 5-а степен спрямо останалите степени на ХБЗ. Площта под кривата е 0.877 (95% CI 0.802-0.951),  $p < 0.0001$ .

При стойности на  $RI \geq 0.805$  вероятността пациентът да е с 5-а степен ХБЗ е с чувствителност 93.75% и специфичност от 74.23%.  $RI \geq 0.805$  увеличава шанса за попадането в ХБЗ 5-а степен 10 пъти повече в сравнение с шанса пациентът да попадне в някоя от останалите степени (OR 10.914; 95.0% CI 1.163-102.453);  $p = 0,036$ .

Стойности на  $RI \geq 0.885$  са с много по-висока чувствителност (94.12%) и специфичност (80.21%) за това пациентът да е с 5-а степен ХБЗ.  $RI \geq 0.885$  увеличава шанса за попадането в ХБЗ 5-а степен 19 пъти повече в сравнение с шанса пациентът да попадне в някоя от останалите степени (OR 19,526; 95% CI 2.136–178.504);  $p = 0,008$ .

С нарастване степента на ХБЗ нараства и резистивният индекс. Различните степени на ХБЗ показват разлики в резистивния индекс, като в повечето случаи тези разлики са статистически значими (табл. 23).



**Фиг. 14. ROC анализ RI – 5-а степен ХБЗ и останалите степени ХБЗ**

**Таблица 23. Значение на резистивния индекс при различните степени ХБЗ**

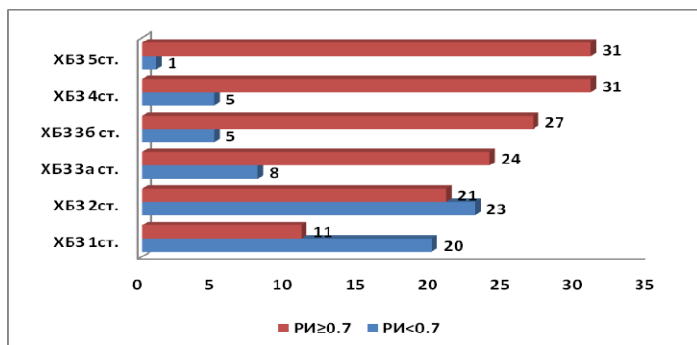
<b>Степени на ХБЗ, между които е сравняван резистивният индекс</b>	<b>p</b>
1/2	0,296
1/3a	0,018*
1/3б	< 0,0001*
1/4	< 0,0001*
1/5	< 0,0001*
2/3a	0,056
2/3б	< 0,0001*
2/4	< 0,0001*
2/5	< 0,0001*
3a/3б	0,007*
3a/4	0,003*
3a/5	< 0,0001*
3б/4	0,543
3б/5	0,005

C \* са отбелязани статистически значимите разлики

Използвани тестове: Методът на Ман-Уитни и Т-критерий.

В зависимост от стойностите на RI пациентите са разделени в две групи. Първата група, която е от 62 пациенти, е с нормален RI ( $RI < 0.7$ ), а втората – такива с повишен ( $n = 145$ ). Разликата в стойностите на RI в зависимост от степента на ХБЗ е статистически значима ( $p < 0.001$ ). В първа група средната стойност на резистивния индекс е  $0.6231 \pm 0.07174$ , а във втора група –  $0.8385 \pm 0.09754$ .

С нарастване степента на ХБЗ нараства и броят на пациентите с повишен резистивен индекс, като разликата е статистически значима ( $p = 0.003$ ). На фиг. 15 е представено разпределението на пациентите спрямо степента на ХБЗ и RI.



**Фиг. 15. Разпределение на пациентите според стойности на RI в различните степени ХБЗ**

Основните демографски показатели на двете групи са представени в табл. 24.

Не съществува статистическа разлика по отношение на пол и БМИ между двете групи ( $p > 0.05$  и за двете). Съществува статистически значима разлика по отношение на възрастта в двете групи ( $p = 0.002$ ). Пациентите с нормален RI са значително помлади спрямо тези с повишен RI. Продължителността на ХБЗ също се различава статистически в двете групи ( $p = 0.018$ ). За група едно тя е  $76.29 \pm 88.498$  месеца, а за група две –  $102.25 \pm 100.944$  месеца.

**Таблица 24. Демографска характеристика на двете групи, сравнени спрямо резистивния индекс**

	Група 1 N = 62	Група 2 N = 145	p
Мъже	32 (51.6%)	67 (46.2%)	0.544
Възраст (години)	49.61 ± 14.985	59.88 ± 12.776	0.002*
БМИ	28.858 ± 6.6507	27.994 ± 5.4804	0.360
Продължителност ХБЗ (месеци)	76.29 ± 88.498	102.25 ± 100.944	0.018*
САН	129.44 ± 15.233	140.24 ± 18.213	0.026*
ДАН	83.55 ± 9.641	87.69 ± 10.000	0.351

Данните са представени като средна стойност ± стандартно отклонение (SD) и брой (процент).

Статистически анализ: Fisher's exact test, method of Mann-Whitney

\* – p-стойност със статистическо значение

Систолното артериално налягане се различава статистически в двете групи ( $p = 0.026$ ). В група 1 то е  $129.44 \pm 15.233$  mm Hg, а за група две –  $140.24 \pm 18.213$  mm Hg. Диастолното артериално налягане не се различава значително в двете групи ( $p = 0.351$ ).

Съществува статистически значима разлика по отношение наличието на артериална хипертония в двете групи ( $p = 0.016$ ). 47 (75.8%) пациенти от група 1 са с анамнеза за повишено артериално налягане спрямо 130 пациенти в група 2 (89.7%). Продължителността на артериалната хипертония е средно  $127.60 \pm 108.258$  месеца за пациентите в група 1 и  $167.98 \pm 115.790$  месеца за тези в група 2. Разликата е статистически значима ( $p = 0.021$ ). По отношение използването на различните групи антихипертензивни медикаменти също се отчита статистически значима разлика между пациентите в групата с  $RI < 0.7$  спрямо тези с  $RI \geq 0.7$  ( $p < 0.05$  за всички) (табл. 25).

Резултатите от хематологичните и биохимичните лабораторни показатели са представени в табл. 26 и 27.

**Таблица 25. Антихипертензивна терапия в двете групи спрямо RI**

Антихипертензивни медикаменти	Група 1 N = 62	Група 2 N = 130	P
ACEIs	26 (41.94%)	43 (33.08%)	0.001
ARBs	15 (24.19%)	50 (38.46%)	0.014
CCBs	25 (40.32%)	88 (67.69%)	0.004
Бета-блокери	26 (41.94%)	97 (74.62%)	0.001
Диуретици	16 (25.81%)	82 (63.08%)	0.001
Алфа-блокери	9 (14.52%)	51 (39.23%)	0.001

Данните са дадени като брой – n (%).

Статистически анализ: Fisher's exact test

ACEIs – ангиотензин-конвертиращи инхибитори; ARBs – ангиотензин-рецепторни блокери; CCBs – блокери на калциевите канали

**Таблица 26. Основни хематологични показатели**

Лабораторен показател	Група 1 Средна стойност ± SD	Група 2 Средна стойност ± SD	p
Левкоцити	8.0477 ± 2.46114	8.7781 ± 2.74123	0.519
Тромбоцити	264.55 ± 83.257	274.00 ± 96.372	0.281
Хемоглобин	133.18 ± 21.788	125.36 ± 21.744	0.675
Хематокрит	0.3826 ± 0.05717	0.3615 ± 0.05896	0.077
Еритроцити	4.4819 ± 0.78425	4.2654 ± 0.75846	0.334

Точният критерий на Фишер показва, че има статистически значима връзка между CysC и RI ( $p < 0,0001$ ). В групата на пациентите със стойности на CysC  $\geq 2340$  ng/ml 98.4% са с RI  $\geq 0.7$ , докато в другата група този процент е 52.8%.

Съществува статистически значима връзка и между sUmod и RI ( $p < 0,0001$ ). В групата на пациентите със стойности на sUmod  $\geq 69.0325$  ng/ml само 58.3% от пациентите са с RI  $\geq 0.7$ , докато в другата група (sUmod  $< 69.0325$ ) този процент е 95.5%.

**Таблица 27. Биохимични лабораторни резултати**

Биохимичен показател	Група 1 Средна стойност $\pm$ SD	Група 2 Средна стойност $\pm$ SD	p
Кръвна захар	5.6700 $\pm$ 1.19912	6.268 $\pm$ 2.48523	0.558
Общ белтък	69.59 $\pm$ 7.942	70.09 $\pm$ 7.090	0.390
Албумин	42.01 $\pm$ 7,148	41.60 $\pm$ 5.225	0.261
Пикочна киселина ( $\mu\text{mol/L}$ )	385.87 $\pm$ 118,883	381.06 $\pm$ 122.585	0.329
SCr ( $\mu\text{mol/L}$ )	91.61 $\pm$ 28.069	217.25 $\pm$ 178.560	0.043*
Урея (mmol/L)	5.937 $\pm$ 2.8480	12.316 $\pm$ 7.5497	0.024*
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	81.09 $\pm$ 21.088	44.13 $\pm$ 29.009	0.011*
CysC (ng/ml)	1503.4950 $\pm$ 870.09213	2691.2410 $\pm$ 1453.46148	0.009*
sUmod (ng/ml)	162.9824 $\pm$ 96.89919	96.9290 $\pm$ 105.48203	0.010*
Калий	4.662 $\pm$ 0.6417	4.842 $\pm$ 0.6199	0.616
Калций	2.3564 $\pm$ 0.15881	2.3543 $\pm$ 0.17896	0.300
Фосфор	1.2555 $\pm$ 0.35995	1.3256 $\pm$ 0.34481	0.720
Паратиреоиден хормон	173.01 $\pm$ 155.982	189.65 $\pm$ 248.960	0.412

Липидният статус на пациентите е представен в табл. 28.

Средната стойност на протеинурията при пациентите в група 1 е  $1.3137 \pm 1.96252$  g/24 h, а на протеинурията в група 2 –  $1.3293 \pm 1.65486$  g/24 h ( $p = 0.350$ ).

Въпреки това пациентите с различна степен на протеинурия се различават сигнификантно в двете групи в зависимост от RI ( $p = 0.001$ ). 30 пациенти в група 1 са с албуминурия под 30 mg/24 h и 24 са с протеинурия между 30 и 299 mg/24 h. В тази група само 8 пациенти са с протеинурия над 300 mg за 24 часа. За сравнение, в група 2 пациентите с албуминурия < 30 mg/24 h са 33, а други 63 са с екскреция на белтък за 24 часа между 30 и 299 mg. 49 от пациентите са с протеинурия  $\geq 300$  mg/24 h.

**Таблица 28. Липиден профил на пациентите**

Показател	Група 1 Средна стойност $\pm$ SD	Група 2	p
Холестерол	5,8395 $\pm$ 2,47883	5,4707 $\pm$ 1,46700	0.574
Триглицериди	1,6982 $\pm$ 1,14208	2,0702 $\pm$ 1,31418	0.244
HDL	1,3469 $\pm$ 0.41152	1,3278 $\pm$ 0,47570	0.311
LDL	3,7254 $\pm$ 1,72760	3,3546 $\pm$ 1,06967	0.373
VLDL	0,7786 $\pm$ 0,53196	0,9391 $\pm$ 0,60618	0.195

### – Рискови фактори и предсказващи модели за развитие на ХБЗ

Множественият логистичен регресионен анализ показва три модела на комбиниране на рисковите фактори за развитие на степени на ХБЗ, различни от степен 1 (табл. 29). Първият модел е с предсказваща точност 85.7%, вторият – с 86.1%, а третият – с 74.05%.

**Таблица 29. Комбинирани рискови фактори, повишаващи вероятността за развитие на ХБЗ, различна от степен 1**

Модел	Фактори	p	OR	95% CI	Предсказваща стойност
Модел 1	sUmod < 99.29	0,002	5,391	1,840-15,794	85.7%
	RI $\geq$ 0.695	< 0,0001	15,190	3,881-59,454	
Модел 2	CysC $\geq$ 1561.9	0,0013	4,293	1,364-13,510	86.1%
	sUmod < 118.34	0.042	3.216	1.247-14.325	
Модел 3	sUmod < 168.43	0.035	4.731	1.112-3.345	74.05%
	CysC > 992.465	0.011	4.187	1.387-12.641	
	RI $\geq$ 0.685	0.002	27.563	3.345-227.119	

В табл. 30 са представени резултатите от логистичния регресионен анализ, които показват комбинирани модели с добра предсказваща точност за разграничаване вероятността пациентът да попадне в по-високата от две съседни степени ХБЗ, различни от степен 1.

**Таблица 30. Комбинирани рискови фактори за разграничаване вероятността пациентът да попадне в по-високата от две съседни степени ХБЗ, различни от ХБЗ 1-ва степен**

Степени ХБЗ	Комбинирани фактори	p	OR	95% CI
Разграничаване ХБЗ 3а от 2-ра степен	$sU_{mod} \leq 159.08$	0.025	3.327	1.160-9.537
	$CysC \geq 1213.51$	0.013	4.293	1.364-13.510
Разграничаване ХБЗ 3б от 3а степен	$sU_{mod} \leq 63.151$	0.005	5.294	1.636-17.127
	$CysC \geq 1772.2$	0.001	24.00	3.358-171.239
Разграничаване ХБЗ 4 от 3б степен	$sU_{mod} \leq 39.545$	0.007	11.545	1.941-68.677
	$CysC \geq 3532.635$	0.002	11.364	2,463-52.440
Разграничаване ХБЗ 5 от 4-та степен	$sU_{mod} \leq 28.4575$	0.008	5.734	1.588-20.701
	$CysC \geq 3958.3141$	0.004	5.936	1.781-19.783

## ОБСЪЖДАНЕ

В настоящия дисертационен труд са включени 207 пациенти с ХБЗ на средна възраст  $56.81 \pm 14.24$  години. Разпределението по пол е, както следва – 108 жени (52.2%) и 99 (47.8%) мъже. Преваляването на женския пол е в унисон с докладваните до момента популационно базирани проучвания, според които ХБЗ е с високо разпространение сред жените (Brag и сътр., 2019 г.).

Водеща причина за развитието на ХБЗ са хроничните гломерулонефрити – при 129 пациенти (49 първични и 80 вторични гломерулонефрити). При 15.49% (32 от случаите) не е установено хистологично заболяването, довело до клинични изяви на ХБН, тъй като при диагностицирането пациентите са били включвани веднага на диализно лечение или са били с различни противопоказания за провеждане на ПББ. Значително по-малък брой пациенти са с диагностицирано тубулоинтерстициално увреждане (24 пациенти), съдово увреждане – 21 пациенти, или бъбречна поликистоза, която се установява само при един пациент. Докладваните в настоящата работа резултати са сходни с тези, получени от други автори (Abdallah и сътр., 2015 г.; Imtiaz и сътр., 2017 г.; Maixnerova и сътр., 2015 г.).

От първичните гломерулонефрити преобладават огнищна и сегментна гломерулна склероза и хиалиноза – 18 пациенти, следвани от гломерулонефрит с минимални промени – 11 пациенти. Получените от нас резултати са сходни на тези, докладвани от Imtiaz и сътр. При анализ на 1521 биоптата те установяват водеща причина за първичните гломерулонефрити огнищна и сегментна гломерулна склероза и хиалиноза при 297 (19.5%) пациенти (Imtiaz и сътр., 2017 г.).

Водещи хистологични варианти на вторичен гломерулонефрит са диабетната нефропатия – 39 пациенти, и лупусният нефрит – 23 пациенти. Получените от нас резултати са сходни с тези, докладвани от Imtiaz и сътр. (2017 г.). В проучване, проведено в Кувейт, Abdallah и сътр. (2015 г.) също установяват висока честота на лупусния нефрит в групата на вторичните гломерулонефрити (11.7% от случаите), но значително по-ниска честота на диабетната нефропатия – само при 3.3% от пациентите.

Средната продължителност на ХБЗ е  $94.45 \pm 57.872$  месеца. От придружаващите заболявания водещи са артериалната хипертония, на второ място – захарен диабет, и на трето – подагра. Сърдечно-съдови усложнения – миокарден инфаркт, инсулт или периферна съдова болест, са установени при общо 36 пациенти (17.39%). Подобни данни за заболяемостта са докладвани в редица публикации (Jankowski и сътр., 2021 г.; Nasrallah и сътр., 2016 г.; Stamp и сътр., 2021 г.; Thomas и сътр., 2016 г.).

Пациентите са разделени в пет групи в зависимост от препоръките на KDIGO, като групите са с почти еднакъв брой пациенти.

### **– Анализ на получените резултати за CysC**

Средните стойности на CysC нарастват с нарастването на степента на ХБЗ. Докато при пациентите с 1-ва степен ХБЗ средните стойности на CysC са  $945.7719 \pm 283.105$  ng/ml, то в групата на пациентите с ХБЗ 5-а степен те са  $3958.3141 \pm 1915.251$  ng/ml. Съществуват статистически значими разлики между стойностите на CysC за ХБЗ първа степен, сравнени със средната стойност на CysC за ХБЗ втора степен ( $p = 0.002$ ), както и средните стойности при ХБЗ първа степен и останалите степени ( $p < 0.0001$ ). Единствените разлики между стойностите на CysC между 2-ра и 3а степен ХБЗ ( $1321.133 \pm 665.032$  ng/ml спрямо  $1699.548 \pm 701.924$  ng/ml;  $p = 0.009$ ), както и между 4-та и 5-а степен ХБЗ ( $3343.687 \pm 827.266$  ng/ml спрямо  $3958.314 \pm 1915.251$  ng/ml;  $p = 0,547$ ) не се различават статистически значимо.

DSa и сътр. (2017 г.) провеждат проучване сред 120 пациенти с ХБЗ. Те също установяват сигнификантно нарастване стойностите на CysC с нарастване степента на ХБЗ. При анализ на 140 пациенти с различни степени на ХБЗ Tarreg и сътр. (2021 г.) също докладват за плавно повишение в стойностите на CysC при преминаване в по-висока степен ХБЗ.

Според получените от нас резултати съществува положителна корелационна зависимост между продължителността на ХБЗ и стойностите на CysC ( $r = 0.294$ ,  $p < 0.001$ ). Това най-вероятно се дължи на напредване тежестта на бъбречно увреждане в хода на времето.

Положителна е корелацията между продължителността на АХ и стойностите на CysC ( $r = 0.208$ ,  $p = 0.006$ ). Положителна корелация се отчита и между стойностите на систолно АН ( $r = 0.379$ ,  $p < 0.001$ ), както и на диастолното АН ( $r = 0.277$ ,  $p < 0.001$ ) и стойностите на CysC. В свое проучване Menon и сътр. (2007 г.) също установяват повишаване на CysC с нарастване стойностите на систолното АН. Zhao и сътр. (2020 г.) установяват сигнификантно повишени стойности на CysC при пациенти с хипертония, без или с коронарна болест.

От хематологичните показатели хемоглобинът ( $r = -0.578$ ,  $p < 0.001$ ), хематокритът ( $r = -0.535$ ,  $p < 0.001$ ) и еритроцитите ( $r = -0.588$ ,  $p < 0.001$ ) корелират със стойностите на CysC, като връзката е отрицателна. Това може да се обясни с факта, че с напредване тежестта на ХБЗ нараства и вероятността от развитие на анемия.

CysC показва статистически значима корелационна зависимост с албумина ( $r = -0.363$ ,  $p < 0.001$ ), като връзката е отрицателна. Това най-вероятно се дължи на нарастване степента на протеинурията с прогресията на ХБЗ.

Според получените от нас резултати CysC корелира с пикочната киселина ( $r = 0.363$ ,  $p < 0.001$ ). В свое изследване Narada и сътр. (2017 г.) също установяват сигнификантна асоциация между нивата на CysC и стойностите на серумната пикочна киселина ( $\beta = 0.241$ ,  $p < 0.001$ ).

Съществува силна положителна корелация между нивата на SCr и CysC ( $r = 0.808$ ,  $p < 0.001$ ), която е статистически значима в това проучване. В своите проучвания Menon и сътр. (2007 г.) и DSa и сътр. (2017 г.) също установяват силна директна връзка между цистатин С и серумния креатинин ( $r = 0.80$ ;  $p < 0.001$  и  $r = 0.875$ ,  $p < 0.001$  съответно). Подобни са констатациите от проучванията, проведени от Dhurreeg и сътр. (2015 г.) и Tsai и сътр. (2010 г.), които съобщават за положителна корелация между SCr и CysC ( $r = 0.665$  и  $r = 0.870$  съответно).

Уреята се повишава с напредване на бъбречната увреда (Seki и сътр., 2019 г.). CysC корелира силно със стойностите на серумната урея ( $r = 0.785$ ,  $p < 0.001$ ), което още веднъж потвърждава значението на CysC за диагностика на ХБЗ.

Съществува статистически значима отрицателна корелационна връзка между CysC и eGFR ( $r = -0.822$ ,  $p < 0.001$ ). В своите проучвания други автори също докладват за подобни зависимости (Dhurrer и сътр., 2015 г.; Kumaresan и сътр., 2011 г.). Dsa и сътр. (2017 г.) установяват много сходни резултати до нашите ( $r = -0.736$ ,  $p < 0.001$ ). Hojs и сътр. (2006 г.) също докладват за силна корелационна зависимост между CysC и eGFR ( $r = -0.792$ ,  $p < 0.05$ ). CysC е полезен при откриване на индивиди с ХБЗ, които имат леко понижение на eGFR в сравнение със SCr. Стойностите на SCr, както и тези на CysC се увеличават с намаляване на eGFR, като при пациенти с лошо контролиран захарен диабет или хипертония, когато нивата на SCr са неубедително променени, може да се използват за скрининг (Dsa и сътр., 2017 г.).

CysC показва корелационна зависимост и с паратиреоидния хормон ( $r = 0.477$ ,  $p < 0.001$ ), калия ( $r = 0.305$ ,  $p < 0.001$ ), калция ( $r = -0.274$ ,  $p < 0.001$ ), както и фосфора ( $r = 0.423$ ,  $p < 0.001$ ). Това още веднъж потвърждава възможността CysC да се използва за диагностика на ХБЗ. Посочените биохимични показатели се променят с нарастване степента на ХБЗ, което се потвърждава и със статистически значимите корелационни зависимости.

CysC показва корелационна зависимост и с протеинурията ( $r = 0.364$ ,  $p < 0.001$ ). Сходни резултати установяват и Menon и сътр. (2007 г.). Yoo и сътр. (2011 г.) проследяват над 3 години 1058 пациенти със захарен диабет тип 2. Те установяват, че серумният CysC отразява много по-добре нарастването на албуминурията спрямо серумния креатинин. В проучване на Tam и сътр. (2015 г.) са изследвани 60 бъбречно трансплантирани пациенти с давност на операцията над 1 година и наличие на протеинурия. Тяхното заключение е, че серумният CysC е много по-полезен за мониторирането на бъбречната функция на реципиенти с протеинурия в сравнение със серумния креатинин.

Различните стойности на CysC могат да се използват като предсказващи за прогресия на ХБЗ, както и вероятността според стойностите на CysC да се установи в коя степен ХБЗ ще попадне пациентът. Същевременно стойности на CysC със значителна чувствителност и специфичност могат да позволят разграничаването на две съседни степени ХБЗ. Според получените от нас

резултати при стойности на CysC  $\geq 992.47$  ng/ml вероятността за това пациентът да е във втора група ХБЗ е с относително висока чувствителност на резултата – 63.6%, и добра специфичност – 77.4%. Стойности на CysC, по-големи от 992.47 ng/ml, повишават 6 пъти вероятността пациентът да попадне във втора степен ХБЗ, а не в 1-ва степен (OR 6,00; 95% CI 2,116-17,012; p = 0,001). При стойности на CysC  $\geq 1213.51$  ng/ml вероятността за това пациентът да е в 3а група ХБЗ, е с висока чувствителност на резултата – 78.10%, и специфичност от 63.60%. Стойности на CysC, по-големи от 1213.51 ng/ml, повишават над 6 пъти вероятността пациентът да попадне в 3а степен ХБЗ, а не във 2-ра степен (OR 6,25; 95% CI 2,211-17,667; p = 0,001). При стойности на CysC  $\geq 1772.2$  ng/ml вероятността пациентът да е в 3б група ХБЗ, е с висока чувствителност на резултата – 81.30%, и специфичност от 62.50%. Стойности на CysC, по-големи от 1772.2 ng/ml, повишават над 7 пъти вероятността пациентът да попадне в 3б степен ХБЗ, а не в 3а степен (OR 7.222; 95% CI 2.309-22.588; p = 0,001). При стойности на CysC  $\geq 3532.635$  ng/ml, вероятността за това пациентът да е в 4-та група ХБЗ, е с висока чувствителност на резултата – 61.10%, и специфичност от 90.60%. Стойности на CysC, по-големи от 3532.635 ng/ml, повишават над 15 пъти вероятността пациентът да попадне в 4-та степен ХБЗ, а не в 3б степен (OR 15.190; 95% CI 3.881–59.454; p < 0.0001). При стойности на CysC  $\geq 1561.9$  ng/ml, вероятността за това пациентът да е в група ХБЗ, различна от първа степен, е с най-висока чувствителност на резултата – 72.16%, и много висока специфичност – 96.77%. Стойност на CysC над 2340 ng/ml увеличава шанса за попадането в ХБЗ 5 степен 10 пъти повече в сравнение с шанса пациентът да попадне в някоя от останалите степени (OR 10.698; 95% CI 4.023-28.450; p < 0,001).

В свое проучване, обхващащо 800 пациенти с ХБЗ, Wei и сътр. (2014 г.) установяват следните стойности за серумния CysC в зависимост от степента на заболяването: 0.71-1.38 mg/L за I степен, 0.83-1.67 mg/L за II степен, 1.02-2.61 mg/L – за IIIа, 1.32-4.48 mg/L – за IIIб, и стойности от 1.95–6.11 mg/L за IV-V степен. Те заключват, че стойностите на CysC могат да се използват за оценка степента на намаление на eGFR.

Резултатите от проведеното от нас проучване показват, че CysC може да се използва като надежден маркер за бъбречна увреда. Той корелира добре с всички общоутвърдени маркери за бъбречна увреда, както и с хематологичните показатели, свързани с развитие на бъбречна анемия и стойностите на серумния албумин. Различните степени на ХБЗ се асоциират с различни стойности на CysC.

#### – Анализ на получените резултати за уромодулин

С напредване на степента на ХБЗ намаляват стойностите на уромодулин. Това е докладвано за пръв път през 2014 г. от шведски автори, като след това се потвърждава и в редица други проучавания (Risch и сътр., 2014 г.; Scherberich и сътр., 2018 г.). Leihner и сътр. (2018 г.) установяват сигнификантно по-ниски стойности на sUmod при пациенти с ХБЗ (eGFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) спрямо такива с нормална бъбречна функция (71.9 ± 29.0 vs. 169.1 ± 76.1 ng/ml, P < 0.001). Те отчитат намаляване на sUmod с нарастване степента на ХБЗ. Разликата в sUmod при пациенти с умерено увредена бъбречна функция (ХБЗ 3-а степен) и леко увредена функция (ХБЗ 2-ра степен) е сигнификантна (85.4 ± 34.8 спрямо 152.3 ± 67.3 ng/ml, P = 0.004). В допълнение, пациентите с леко увредена бъбречна функция имат статистически по-ниски стойности на sUmod спрямо тези с нормална бъбречна функция (152.3 ± 67.3 спрямо 176.4 ± 78.6 ng/ml, P = 0.001). Авторите проследяват проспективно 529 коронарни пациенти, като докладват, че ниските нива на уромодулин в серума са свързани с повишен риск от бъдеща бъбречна недостатъчност. Единствено Prajczek и сътр. (2010 г.) съобщават, че стойностите на sUmod са ниски при здрави контроли и нарастват с напредване на степента на ХБЗ. Най-вероятно докладваните от тях резултати се дължат на различните ELISA методи, използвани в проучванията, както и други фактори в дизайна на тяхното проучване.

Според настоящите получени резултати съществуват статистически значими разлики между стойностите на sUmod и различните степени на ХБЗ (p < 0.0001 за всички). Най-високи средни стойности на уромодулин са измерени при пациентите с ХБЗ 1-ва степен (216.1343 ng/ml ± 110.43136 ng/ml), а най-ниски

стойности при пациентите с 5-а степен ХБЗ (37.77 ng/ml  $\pm$  32.16615 ng/ml). В своето проучване Then и сътр. (2021г.) установяват, че средните стойности на уромодулин при пациентите с eGFR  $\geq$  90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> са 183.8 ng/mL (141.2-242.1), 158.6 (115.8-210.3) при eGFR 60-89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, съответно 112.2 (83.9-132.7) при eGFR 45-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> и 75.2 (46.4-99.4) в случаите на eGFR < 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Според получените от нас резултати съществува статистически значима разлика между стойностите на уромодулин от 1-ва степен ХБЗ, спрямо пациенти с ХБЗ 3б, 4-та или 5-а степен. Разликите в стойностите на уромодулин между пациентите с 1-ва степен ХБЗ спрямо такива от 2-ра и 3а степен не са сигнификантни. Съществува статистически значима разлика между стойностите на уромодулин от 2-ра степен ХБЗ, спрямо пациенти с ХБЗ 3б, 4-та или 5-а степен. Разликите в стойностите на уромодулин между пациентите с 2-ра степен ХБЗ спрямо такива от 3а степен не са сигнификантни. Разликата между стойностите на уромодулин от 3а степен ХБЗ спрямо пациенти с ХБЗ 3б, 4-та или 5-а степен се различават статистически значимо. Разликите в стойностите на уромодулин между пациентите с 3б степен ХБЗ спрямо такива от 4-та степен, както и между 4-та и 5-а степен ХБЗ не са сигнификантни.

В своето проучване Risch и сътр. (2014 г.) също установяват намаляване в стойностите на уромодулин с напредване степента на бъбречното заболяване. Тяхната кохорта се състои от 289 участници (140 мъже/149 жени) на средна възраст 71  $\pm$  7 години. В получените от тях резултати концентрациите на уромодулин варират от 45 до 490 ng/mL. Серумният уромодулин показва сигнификантни разлики според стадия на увреждане на бъбречната функция ( $p < 0,001$ ). Серумните нива на уромодулин са със значителна разлика ( $p < 0,001$ ) при участници с eGFR > 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (средно 230 ng/mL), 60-89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (средно 213 ng/mL), 45-59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (средно 163 ng/mL) и < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (средно 98 ng/mL). Post hoc анализът показва, че стойностите на уромодулин се различават значително във всяка група спрямо останалите три други групи ( $p < 0,05$ ).

В проучване, проведено от Scherberich и сътр. (2018 г.), sUmod също намалява с прогресията на ХБЗ. При пациенти без ХБЗ средната стойност на уромодулина е 228 ng/mL; за ХБЗ 1-ва степен: 153 ng/mL, 2-ра степен: 107 ng/mL; 3-та степен: 52 ng/mL; 4-та степен: 30 ng/mL и за ХБЗ 5-а степен: 13 ng/mL съответно. Разликите в sUmod са сигнификантни между всички степени ХБЗ ( $P < 0.001$ ), с изключение на стойностите между 1-ва и 2-ра степен ( $P = 0.051$ ).

За разлика от всички общоутвърдени маркери за бъбречна увреда до момента, които нарастват с нарастване промяната на ХБЗ, стойностите на уромодулин намаляват. Освен това той може да се използва за ранна диагностика на диабетна нефропатия, тъй като не се влияе от гломерулната хиперфилтрация (Then и сътр., 2021 г.).

Получените от нас резултати показват, че стойностите на уромодулин имат отрицателна корелация с продължителността на ХБЗ ( $r = -0.307$ ,  $p < 0.0001$ ) и продължителността на АХ ( $r = -0.208$ ,  $p = 0.005$ ). Освен това се установява отрицателна корелация между стойностите на уромодулин и тези на систолното АН ( $r = -0.387$ ,  $p < 0.0001$ ) и диастолното АН ( $r = -0.297$ ,  $p < 0.0001$ ). Leisherer и сътр. (2018 г.) също установяват различия в стойностите на серумния уромодулин при пациенти с артериална хипертония спрямо такива без ( $160.9 \pm 74.0$  vs.  $181.8 \pm 87.8$  ng/ml,  $P = 0.037$ ). В проучване на Lv и сътр. (2018г.) пациентите с по-ниски стойности на sUmod ( $\leq 52.7$  ng/ml) са с по-високи стойности на систолното и диастолното АН спрямо тези с по-висок уромодулин (уромодулин  $> 52.7$ - $100.8$  ng/ml или уромодулин  $> 100.8$  ng/ml).

От хематологичните показатели уромодулин корелира добре с хемоглобина ( $r = 0.515$ ,  $p < 0.0001$ ), хематокрита ( $r = 0.480$ ,  $p < 0.0001$ ) и еритроцитите ( $r = 0.476$ ,  $p < 0.0001$ ). Неговите стойности намаляват, както и стойностите на показателите, свързани с развитие на анемия при ХБЗ.

Корелационният анализ показва негативна връзка между sUmod и серумния креатинин ( $r = -0.712$ ,  $p < 0.0001$ ). Подобна отрицателна зависимост установяват и Risch и сътр. (2014 г.) ( $r = -0.39$ ,  $p < 0.0011$ ), както и Scherberich и сътр. (2018 г.) ( $-0.802$ ,  $P < 0.001$ ).

sUmod показва обратна връзка със стойностите на уреята ( $r = -0.680$ ,  $p < 0.0001$ ). Подобна отрицателна зависимост установяват и Risch и сътр. (2014 г.) ( $r = -0.30$ ,  $p < 0.0011$ ), както и Scherberich и сътр. (2018 г.) ( $-0.645$ ,  $P < 0.001$ ).

От получените от нас резултати се установява статистически значима обратна зависимост между стойностите на sUmod и пикочната киселина ( $r = -0.297$ ,  $p < 0.0001$ ). В свое проучване Yang и сътр. (2017 г.) установяват, че метилирането на sUmod е сигнификантно в по-високи стойности при пациенти с подагра спрямо контроли (1.45 спрямо 0.75,  $P < 0.001$ ). Площта под кривата за този показател при подагра е 0.764 ( $P = 2.90E-10$ ) с чувствителност 65.2% и специфичност от 88.3%. Стойностите на метилиране на sUmod демонстрират сигнификантна корелация със серумните нива на пикочната киселина ( $r = -0.208$ ,  $P = 0.035$ ).

Анализът показва, че sUmod и CysC ( $r = -0.680$ ,  $p < 0.0001$ ) са в значителна негативна корелация. Подобна отрицателна зависимост установяват Risch и сътр. (2014 г.) ( $r = -0.42$ ,  $p < 0.001$ ), както и Scherberich и сътр. (2018 г.) ( $-0.862$ ,  $P < 0.001$ ).

В нашето проучване установяваме добра корелация между sUmod и албумина ( $r = 0.274$ ,  $p < 0.0001$ ) и протеинурията ( $r = -0.351$ ,  $p < 0.0001$ ). Подобни резултати са докладвани и от други автори (Leiheger и сътр., 2018 г.; Steubl и сътр., 2016 г.).

sUmod корелира добре със стойностите на eGFR ( $r = 0.713$ ,  $p < 0.0001$ ). Подобна положителна зависимост установяват и Lv и сътр. (2018 г.) ( $r = 0.68$ ,  $P < 0.001$ ), както и Risch и сътр. (2014 г.) ( $r = 0.38$ ,  $p < 0.0011$ ), а също и Scherberich и сътр. (2018 г.) ( $0.842$ ,  $P < 0.001$ ).

От друга страна, в своето проучване Prajczek и сътр. (2010 г.) изследват стойностите на sUmod при 14 здрави контроли и 77 пациенти с ХБЗ, като не установяват сигнификантна връзка между уромодулин и eGFR.

Steubl и сътр. (2016 г.) провеждат проучване, в което са включени 426 пациенти – 71 с ХБЗ 0 степен и 355 с други степени на ХБЗ. Те изследват стойностите на плазмения уромодулин, серумния креатинин, CysC, урея и eGFR. Те установяват, че уромодулин корелира с всички биомаркери, както и с гломерулната филтрация (eGFR:  $r = 0.80$ , креатинин:  $r = -0.76$ , урея:  $r =$

-0.72 и цистатин С:  $r = -0.79$ ). От ROC анализа единственият параметър, който може да се използва за диференциране на ХБЗ 0 степен и ХБЗ 1-ва степен, е уромодулин (AUC 0.831, 95% CI 0.746-0.915,  $P = 0.008$ ).

Отрицателна корелация се установява между стойностите на уромодулин и резистивния индекс ( $r = -0.511$ ,  $p < 0.0001$ ). С нарастване стойностите на RI намаляват стойностите на sUmod и се увеличава степента на бъбречната увреда.

sUmod показва статистически значима връзка със стойностите на холестерола ( $r = 0.147$ ,  $p = 0.036$ ), HDL ( $r = 0.249$ ,  $p < 0.0001$ ), LDL ( $r = 0.175$ ,  $p = 0.013$ ), VLDL ( $r = -0.184$ ,  $p = 0.010$ ) и триглицеридите ( $r = -0.192$ ,  $p = 0.006$ ). В своето проучване Delgado и сътр. (2017 г.) също установяват директна корелация на серумните стойности на уромодулин и LDL и HDL, както и обратна със стойностите на триглицеридите.

Статистически значима обратна връзка се установява между стойностите на sUmod и паратиреоидния хормон ( $r = -0.449$ ,  $p < 0.0001$ ), серумния калий ( $r = -0.331$ ,  $p < 0.0001$ ) и фосфор ( $r = -0.315$ ,  $p < 0.0001$ ). От друга страна, зависимостта между sUmod и калция е положителна ( $r = 0.195$ ,  $p = 0.006$ ).

В едно проучване върху 3316 пациенти (Delgado и сътр., 2017 г.), приети за коронарна ангиография, sUmod е изследван при 3057. Резултатите показват, че по-висок sUmod има при пациенти с по-ниско кръвно налягане, по-ниски стойности на триглицеридите, глюкозата и паратиреоидния хормон. Същевременно е установено, че при по-високи стойности на уромодулин LDL и HDL също са по-високи. Уромодулин е в обратна зависимост със серумния креатинин и CysC, като корелира директно с eGFR.

В нашето проучване са установени прагови стойности на sUmod, които сигнификантно повишават вероятността за развитие на различните степени ХБЗ. Тези стойности дават възможност за разграничаване риска от попадане на пациента в по-високата от две съседни групи ХБЗ.

Стойности на уромодулин над 202.425 ng/ml са с голяма вероятност пациентът да е с ХБЗ 1-ва степен (много висока чувствителност на теста – 84,7%, с относително добра специфичност – 56,7%).

Стойности на уромодулин над 179.73 ng/ml са с голяма вероятност пациентът да е с ХБЗ 1-ва степен (чувствителност на теста 81,80% и специфичност 60,00%). Логистичният регресионен анализ показва, че стойности на уромодулин, по-ниски от 179.73 ng/ml, повишават 4 пъти вероятността пациентът да попадне във втора или по-висока степен ХБЗ, а не в 1-ва степен (OR 4,107; 95% CI 1,430-11,799;  $p = 0,009$ ).

При стойности на уромодулин под 99.29 ng/ml вероятността за това пациентът да е в група ХБЗ, различна от първа степен, е с относително добра чувствителност на резултата – 65.34%, и сравнително висока специфичност – 86.67%. Тези стойности повишават шанса пациентът да е в група, различна от ХБЗ 1-ва степен 12 пъти (OR 12.254; 95% CI 3,614-43,477;  $p < 0,0001$ ).

Стойности на уромодулин от 159.08 ng/ml са с голяма вероятност пациентът да е с ХБЗ 2-ра степен (чувствителност 71,90% и специфичност 61,40%). Логистичният регресионен анализ показва, че под тези стойности на уромодулин се повишава 4 пъти вероятността пациентът да попадне в трета или по-висока степен ХБЗ, а не във 2-ра степен (OR 4,059; 95% CI 1,522-10,824;  $p = 0,005$ ).

Стойности на уромодулин от 63.151 ng/ml са с не много висока чувствителност (50.00%), но много висока специфичност (90,60%) за вероятността пациентът да е с ХБЗ 3а степен. Логистичният регресионен анализ показва, че под тези стойности на уромодулин вероятността пациентът да е в по-висока от 3а степен ХБЗ нараства 24 пъти (OR 24,000; 95% CI 3,358-171,539;  $p = 0,002$ ).

Стойности на уромодулин от 39.545 ng/ml са с ниска чувствителност (44.40%), но висока специфичност (87,50%) за вероятността пациентът да е с ХБЗ 3б степен. Логистичният регресионен анализ показва, че под тези стойности на уромодулин вероятността пациентът да е в по-висока от 3б степен ХБЗ нараства 5.6 пъти (OR 5,600; 95% CI 1,626-19,290;  $p = 0,006$ ).

Стойности на уромодулин от 28.4575 ng/ml са с добра чувствителност (56.30%) и висока специфичност (80,60%) за вероятността пациентът да е с ХБЗ 4-та степен. Логистичният регресионен анализ показва, че под тези стойности на уромодулин ве-

роятността пациентът да е в по-висока от 4-та степен ХБЗ нараства над 5 пъти (OR 5,327; 95% CI 1,807-15,704;  $p = 0,002$ ).

Стойност на уромодулин, по-малка от 69.0325 ng/ml, увеличава шанса за попадането в ХБЗ 5-а степен 15 пъти повече в сравнение с шанса пациентът да попадне в някоя от останалите степени (OR 15,00; 95% CI 4,885-46,058;  $p < 0,001$ ).

ROC анализът на sUmod в проучването, проведено от Scherberich и сътр., установява разлика между пациентите със и без ХБЗ (AUC 0.90;  $P < 0.001$ , 95% CI 0.808 спрямо 0.990). При стойностите на уромодулин 163 ng/mL те установяват сравнително добра чувствителност 57.1% при максимална специфичност 100% за поява на ХБЗ (Scherberich и сътр., 2018 г.).

В свое проучване Leihetzer и сътр. (2018 г.) установяват, че sUmod е сигнификантен предиктор за eGFR  $< 90$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (OR = 0.489; 95% CI 0.342-0.701,  $P < 0.001$ ).

#### – Анализ на получените резултати за резистивен индекс

Бъбречният резистивен индекс (RI) е маркер за съпротивление на потока в бъбречните паренхимни съдове. Бъбреците могат да изглеждат нормални, когато се изобразяват чрез ултразвук в ранните стадии на хронично бъбречно заболяване (ХБН). Няколко проучвания показват, че кортикалната ехогенност не е обективен начин за оценка на ХБН. По този начин, ако RI корелира с изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR), това може да служи като допълнителен предиктор и обективна мярка за ХБН. С напредване на степента на ХБЗ нарастват стойностите на резистивния индекс.

В получените от нас резултати стойностите на резистивния индекс показват добра положителна корелация с продължителността на ХБЗ ( $r = 0.244$ ,  $p = 0.014$ ) и продължителността на АХ ( $r = 0.203$ ,  $p = 0.016$ ). Освен това се установява положителна корелация между стойностите на резистивния индекс и тези на систолното АН ( $r = 0.252$ ,  $p = 0.001$ ) и диастолното АН ( $r = 0.220$ ,  $p = 0.004$ ). Стойностите на RI показват зависимост от възрастта, като в нашето проучване сигнификантно по-голяма е честотата на пациенти с повишен RI с напредване на възрастта. Подобна зависимост между RI и възрастта установяват и Ştefan и сътр. (2019 г.)

( $r = 0.55$ ,  $p < 0.001$ ). В свое проучване пък Toledo и сътр. (2015 г.) отчитат, че пациенти с по-високо систолно артериално налягане са с по-висок риск от завишени стойности на RI ( $\geq 0.70$ ).

От хематологичните показатели резистивният индекс показва значителна отрицателна връзка с хемоглобина ( $r = -0.345$ ,  $p < 0.0001$ ), хематокрита ( $r = -0.342$ ,  $p < 0.0001$ ) и еритроцитите ( $r = -0.306$ ,  $p < 0.0001$ ).

Резистивният индекс показва статистически значима обратна връзка със стойностите на HDL ( $r = -0.182$ ,  $p = 0.017$ ). Освен това се установява статистически значима положителна връзка между стойностите на резистивния индекс и паратиреоидния хормон ( $r = 0.243$ ,  $p = 0.023$ ), фосфора ( $r = 0.264$ ,  $p = 0.001$ ) и серумния калий ( $r = 0.219$ ,  $p = 0.004$ ). Зависимостта между резистивния индекс и калция е отрицателна ( $r = -0.157$ ,  $p = 0.048$ ).

В получените от нас резултати RI корелира със серумния креатинин ( $r = 0.547$ ,  $p < 0.0001$ ), уреята ( $r = 0.573$ ,  $p < 0.0001$ ), протеинурията ( $r = 0.253$ ,  $p = 0.001$ ), eGFR ( $r = -0.595$ ,  $p < 0.0001$ ), албумина ( $r = -0.311$ ,  $p < 0.0001$ ) и пикочната киселина ( $r = 0.211$ ,  $p = 0.007$ ).

Получените в настоящата работа резултати дават възможност за определяне на стойности на RI, които с добра чувствителност и специфичност могат да предвидят степента на ХБЗ, в която ще попадне пациентът. Освен това са определени различни RI, които в различна степен увеличават шанса за попадане в различните степени ХБЗ.

Нашите резултати още веднъж доказват, че с нарастване степента на ХБЗ нараства и резистивният индекс. Различните степени на ХБЗ показват разлики в резистивния индекс, като в повечето случаи тези разлики са статистически значими. Разликата в стойностите на RI в зависимост от степента на ХБЗ е статистически значима ( $p < 0.001$ ). С нарастване степента на ХБЗ нараства и броят на пациентите с повишен резистивен индекс, като разликата е статистически значима ( $p = 0.003$ ).

Според получените от нас резултати пациентите с повишен RI са по-възрастни, по-често са с артериална хипертония, с по-високо систолно артериално налягане, с по-голям брой антихипертензивни медикаменти. От изследваните биохимични пока-

затели пациентите с нормален  $RI < 0.7$  са със статистически значимо по-ниски стойности на  $SCr$ , урея,  $CysC$  и по-високи стойности на уромодулин и  $eGFR$  спрямо тези с повишен  $RI$ . В групата на пациентите с  $RI < 0.7$  средните стойности на  $SCr$  са  $91.61 \pm 28.069 \mu\text{mol/L}$ , докато в другата група са  $217.25 \pm 178.560 \mu\text{mol/L}$  ( $p = 0.043$ ).

В групата на пациентите с  $RI < 0.7$  средните стойности на уреята са  $5.937 \pm 2.8480 \text{ mmol/L}$ , докато в другата група са  $12.316 \pm 7.5497 \text{ mmol/L}$  ( $p = 0.024$ ).

В групата на пациентите с  $RI < 0.7$  средните стойности на  $eGFR$  са  $81.09 \pm 21.088 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ , докато в другата група са  $44.13 \pm 29.009 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  ( $p = 0.011$ ).

В групата на пациентите с  $RI < 0.7$  средните стойности на  $CysC$  са  $1503.4950 \pm 870.09213 \text{ ng/ml}$ , докато в другата група са  $2691.2410 \pm 1453.46148 \text{ ng/ml}$  ( $p = 0.009$ ).

Точният критерий на Фишер показва, че има статистически значима връзка между  $CysC$  и  $RI$  ( $p < 0,0001$ ). В групата на пациентите със стойности на  $CysC \geq 2340 \text{ ng/ml}$  98.4% са с  $RI \geq 0.7$ , докато в другата група този процент е 52.8%.

В групата на пациентите с  $RI < 0.7$  средните стойности на  $sUmod$  са  $162.9824 \pm 96.89919 \text{ ng/ml}$ , докато в другата група са  $96.9290 \pm 105.48203 \text{ ng/ml}$  ( $p = 0.010$ ).

Съществува статистически значима връзка и между  $sUmod$  и  $RI$  ( $p < 0.0001$ ). В групата на пациентите със стойности на  $sUmod \geq 69.0325 \text{ ng/ml}$  само 58.3% са с  $RI \geq 0.7$ , докато в другата група ( $sUmod < 69.0325 \text{ ng/ml}$ ) този процент е 95.5%.

Средната стойност на протеинурията при пациентите в група 1 е  $1.3137 \pm 1.96252 \text{ g/24 h}$ , а на протеинурията в група 2 –  $1.3293 \pm 1.65486 \text{ g/24 h}$  ( $p = 0.350$ ).

Въпреки това пациентите с различна степен на протеинурия се различават сигнификантно в двете групи в зависимост от  $RI$  ( $p = 0.001$ ). 30 пациенти в група 1 са с албуминурия под  $30 \text{ mg/24 h}$  и 24 са с протеинурия между 30 и  $299 \text{ mg/24 h}$ . В тази група само 8 пациенти са с протеинурия над  $300 \text{ mg}$  за 24 часа. За сравнение, в група 2 пациентите с албуминурия  $< 30 \text{ mg/24 h}$  са 33, а други 63 са с екскреция на белтък за 24 часа между 30 и  $299 \text{ mg}$ . 49 от пациентите са с протеинурия  $\geq 300 \text{ mg/24 h}$ .

Подобни резултати и зависимости са установени и в други, проведени до момента проучвания.

Целта на проведено от Shiekh и сътр. (2019 г.) проучване е да се определи ефективността на цветната доплер-сонография за оценка на бъбречната функция. Те изучават връзката между резистивния индекс (RI) на бъбречната интерлобарна артерия и нивото на серумния креатинин. 40 пациенти с бъбречно паренхимно заболяване със серумен креатинин  $> 1,4$  mg/dL са били проследени проспективно. Като контролни са включени същият брой пациенти със серумни нива на креатинин  $< 1,4$  mg/dL. След изключване на конкременти, хидронефроза и/или пространство заемащи процеси, ангажиращи бъбреците, посредством ехография, при всички е извършено измерване на RI. Резултатите показват средни нива на серумния креатинин  $\pm$  SD при пациентите  $6,7 \pm 0,7$  mg/dL спрямо  $1,0 \pm 0,4$  mg/dL в контролната група. Средният  $\pm$  SD резистивен индекс (RI) е  $79,0\% \pm 1,8\%$  в групата с нарушена бъбречна функция и  $60,3\% \pm 0,7\%$  при здравите индивиди ( $p < 0,001$ ). Корелацията между RI и нивото на серумния креатинин е статистически значима ( $p < 0,001$ ). Те заключават, че измерването на RI чрез ултразвук с цветен доплер е разумен прогностик на функционалния резултат при пациенти с бъбречно паренхимно заболяване.

Gaurav и сътр. (2008 г.) анализират връзката между RI и eGFR на базата на 310 резултата от доплер-ехографии за едногодишен период. Статистическият анализ, използващ коефициента на корелация на Pearson, показва значителна отрицателна корелация между RI и eGFR ( $r = -0,285$ ,  $p < 0,01$ ). В заключение те смятат, че тази корелация може да служи като ранен обективен индикатор за бъбречно увреждане, тъй като бъбреците могат да изглеждат нормални при изследване с ултразвук в ранните стадии на ХБЗ.

За да оценят значението на бъбречния резистивен индекс като неинвазивен маркер за бъбречно хистологично увреждане и прогностичен индикатор, Nanamura и сътр. (2012 г.) изследват RI чрез доплерова ехография при 202 пациенти с ХБЗ, подложени на бъбречна биопсия. RI се увеличава с напредването на стадия на ХБН и корелира с възрастта, систолното кръвно налягане, eGFR и бъбречните хистологични промени, включително

гломерулосклероза, артериолосклероза и тубулоинтерстициално увреждане. Прогностичната оценка със среден период на проследяване от 38,5 месеца разкрива, че пациентите с  $RI \geq 0.7$  (група с висок RI) имат значително по-ниска бъбречна преживяемост от тези с  $RI < 0.65$  (нормална RI група) и  $0.65 \leq RI < 0.7$  (група с високо нормален RI). От изследваните клинични показатели  $RI \geq 0.7$ , хипертонията, протеинурията и ниската eGFR при диагностициране са независими рискови фактори за влошаване на бъбречната функция. Според авторите RI при пациенти с ХБЗ може да се счита за маркер за бъбречна функция, хистологично увреждане и бъбречна прогноза.

Provenzano и сътр. (2020 г.) провеждат клинично проучване, в което търсят връзка между RI и различни клинични показатели. Те проучват 73 пациенти (69,9% мъже), като извършват клиничен и ултразвуков анализ на пациентите. Основните включващи критерии в проучването са възраст  $> 18$  години и наличие на ХБН, дефинирана като изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR)  $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  и/или протеинурия  $> 0,150 \text{ g/24 h}$ . Стенозата на бъбречната артерия, единствен бъбрек и остро настъпило бъбречно увреждане са основните критерии за изключване. Средният RI, измерен при участниците в проучването, е  $0,67 \pm 0,09$ . Честотата на диабет и сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) е 19,2% и 20,6% съответно, а медианата на eGFR  $54,1 (30,0-84,6) \text{ mL/min/1,73 m}^2$ . С промяната на RI от ниски ( $< 0,65$ ) през междинни (0,65-0,70) до високи ( $> 0,70$ ) стойности, намаляват стойностите на eGFR и хемоглобина, докато нараства честотата на диабет, сърдечно-съдови заболявания и пушачите, както и стойностите на фосфатите. При едновариантния анализ RI е значително свързан с възрастта, наличието на диабет, сърдечно-съдови заболявания, серумен фосфор, eGFR, урея и хемоглобин. Съществува връзка, като по-ниските стойности на eGFR ( $p < 0,001$ ), диабет ( $p = 0,042$ ), ССЗ ( $p = 0,009$ ), навик за пушене ( $p = 0,021$ ) и по-високи нива на серумния фосфор ( $p = 0,001$ ) са свързани с по-висок RI. Серумният фосфор показва стойности на площ под кривите (AUC) от 0,714 и 0,664 за разграничаващи граници на RI от 0,70 и 0,65. В заключение авторите предполагат, че RI е по-висок при пациенти с ХБН със

сърдечно-съдови заболявания, диабет, навик за тютюнопушене и по-висок серумен фосфор, независимо от eGFR.

Gulek и сътр. (2016 г.) изследват 50 пациенти с ХБЗ и 15 пациенти на същата възраст, но с нормални стойности на серумния креатинин. Те измерват RI и пулсативния индекс (PI), като установяват сигнификантна разлика между двете групи – с ХБЗ и с нормална бъбречна функция. За PI те установяват cut-off стойност от 2.15 с чувствителност от 90% и специфичност от 86.7% за паренхимно бъбречно увреждане.

### **– Анализ на рисковите фактори за поява и прогресия на ХБЗ**

В проведеното от нас проучване множественият логистичен регресионен анализ показва три модела на комбиниране на рисковите фактори, които са с много добра предсказваща стойност за прогресия на бъбречната увреда и развитие на степени на ХБЗ, различни от степен 1. Първите два модела включват комбинация от два показателя. При стойности на sUmod < 99.29 ng/ml и RI  $\geq$  0.695 предсказващата точност е 85,7%. При стойности на CysC  $\geq$  1561.9 ng/ml и на sUmod < 118.34 ng/ml вероятността за прогресия на ХБЗ е малко по-висока – 86,1%. Комбинирането на двата лабораторни показателя – уромодулин и цистатин С, може да се използва за предсказване прогресията на ХБЗ и разграничаването на отделните степени на болестта. Когато показателите се използват самостоятелно, те имат относително висока специфичност и сензитивност за разграничаване степените на ХБЗ, но комбинирани заедно повишават значително вероятността за прогресия.

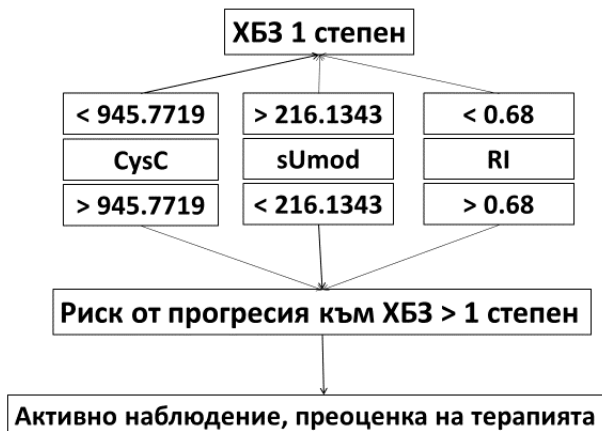
Тези модели дават възможност да се изградят диагностични критерии за ранна диагностика на ХБЗ, в която се включват sUmod, CysC и RI. При стойност на някой от показателите, по-висока от предвидената за ХБЗ първа степен, е необходим по-строг контрол и проследяване на пациентите, при необходимост – коригиране на терапията с оглед предотвратяване прогресията на болестта и преминаването в по-висока степен ХБЗ. Когато се комбинират sUmod < 168.43 ng/ml, RI  $\geq$  0.685 и CysC > 992.465

ng/ml, вероятността за прогресия на ХБЗ и преминаване в степен, различна от 1 степен ХБЗ, е 74.05%.

Прогностичният модел за развитие на ХБЗ включва проследяване стойностите на sUmod, CysC и RI в динамика, като в случай на понижаване стойностите на уромодулин или повишаване тези на цистатин С и RI най-вероятно се касае за прогресия на болестта.

#### – Диагностични и прогностични критерии за ХБЗ

На базата на получените резултати е изработен алгоритъм за диагностика на ХБЗ и предвиждане риска от прогресия към по-висока степен ХБЗ, който е лесно достъпен – включва RI, клинично-лабораторни методи и нови маркери (фиг. 16).



*Диагностични и прогностични критерии за ХБЗ*

Фиг. 16

## ИЗВОДИ

1. CysC и sUmod са маркери, които корелират добре с общоизвестните маркери за бъбречна увреда.

2. Стойностите на CysC нарастват отчетливо при преминаване в по-висока степен ХБЗ.

3. Стойностите на sUmod намаляват сигнификантно при нарастване степента на ХБЗ.

4. Стойностите на CysC и sUmod могат да се използват като скрининг за ХБЗ.

5. Проследяване стойностите на CysC и/или sUmod в динамика дава възможност за ранно диагностициране прогресията на ХБЗ.

6. RI корелира много добре с общоизвестните маркери за бъбречна увреда.

7. Измерването на RI може да подпомогне ранното диагностициране и прогресията на ХБЗ.

8. Стойностите на CysC, sUmod и RI могат да се използват като предиктори за определяне на риска от попадане в определена група ХБЗ.

9. Комбинация от тези маркери може да се използва с много висока предсказваща стойност за определяне риска от прогресия на ХБЗ.

## ПРИНОСИ

- За първи път в България е проучена ролята на уромодулин в диагностиката на ХБЗ.
- Определени са праговите стойности на sUmod, корелиращи с различните степени на ХБЗ.
- Потвърдена е ролята на CysC и RI в диагностиката на различните степени ХБЗ.
- На базата на стойностите на CysC, sUmod и RI е изграден алгоритъм за ранна диагностика и оценка на риска от прогресия на ХБЗ.

## ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

### – Публикации, свързани с дисертационния труд

- *Genov D., Kundurdgiev A., Pencheva V.* Resistive Index for the Evaluation of Renal Damage in Diabetes Mellitus Type 2. *Open J Int Med*, 2018, 8, 160-166. <https://doi.org/10.4236/ojim.2018.82016>

- *Genov D., Ivanova I., Pencheva V., Kundurdgiev A.* Serum uromodulin – a marker for diagnosis of chronic kidney diseases. *Acta Medica Mediterranea*, 2019, 35: 3249-3253. – статия с IF

- *Генов Д., Кундурджиев А.* Уромодулин – маркер за хронична бъбречна увреда. *Медицински преглед*, 2019; 55 (6) 5-11.

### – Научни съобщения на конгреси и симпозиуми

- *Ivanova I., Genov D., Kundurdgiev A. et al.* Serum uromodulin – a marker for diagnosis of chronic kidney diseases. *IFCC WorldLab Congress, Seoul 2020.*

- *Д. Генов, А. Кундурджиев, В. Пенчева, Н. Колева, Ц. Вутова, М. Николова, М. Христова, А. Костадинова, В. Грозева.* Роля на резистивния индекс в ранната диагностика на хроничните бъбречни заболявания. XXV национален конгрес по ултразвук; 15-17.09.2022 г., Гранд хотел Пловдив, България.

### – Авторски проект, свързан с дисертационния труд

- Уромодулин – маркер за ранна диагностика на хроничните бъбречни заболявания. Изследователски проект вх. № 8114/15.11.2018 г. от конкурса „ГРАНТ-2019” на МУ – София; ДОГОВОР № Д-117/ 23.04.2019 г. *Водещ изследовател: А. Кундурджиев, участници: Д. Генов, И. Иванова, В. Пенчева, А. Костадинова, В. Грозева, О. Георгиев.*