

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ КЛИНИКА ПО
НЕФРОЛОГИЯ

Д-р Атанас Иванов Кундурджиев

КАРДИОРЕНАЛЕН СИНДРОМ –
КЛИНИКОИНСТРУМЕНТАЛНА ДИАГНОЗА И
ПРОГНОЗА

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за присъждане на научна и образователна степен “Доктор”

Научна специалност “Нефрология”, шифър 03.01.15

Научен ръководител:

Проф. Борис Илиев Богов, д.м.

София, 2013

СЪДЪРЖАНИЕ

1. ВЪВЕДЕНИЕ	6
2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	9
2.1. Исторически преглед	9
2.2. Роля на съдовия ендотел и нервнохормонално взаимодействие при кардиоренален синдром.....	11
2.3. Основни принципи на хемодинамиката. Промени в съдовете, сърцето и бъбреците свързани с възрастта.	14
2.4. Промени в съдовете и сърцето свързани с бъбречна увреда и бъбречната недостатъчност.	18
2.5. Кардиоренален синдром	23
2.5.1. Остра сърдечна декомпенсация водеща до бъбречна увреда.	24
2.5.2. Хронична сърдечна недостатъчност, водеща до влошаване на бъбречната функция.	26
2.5.3. Остра бъбречна недостатъчност, водеща до сърдечна дисфункция.....	27
2.5.4. Хронични бъбречни заболявания водещи до сърдечна недостатъчност.	27
2.5.5. Вторичен кардиоренален синдром. Патологични процеси водещи до едновременно увреждане на сърцето и бъбреците.....	28
2.5.6. Кардиоренален метаболитен синдром.....	29
2.5.7. Кардиоренален анемия синдром (CRAS)	30
2.6. Използване на образните методи за оценка на бъбреците, сърцето и съдовете.....	32
2.6.1. Компютърна томография	32
2.6.2. Магнитен резонанс	32
2.6.3. Нуклеарни методи	33
2.7. Възможности на ехографските методи за изследване на бъбреците, сърцето и съдовете при бъбречна увреда и бъбречна недостатъчност.	34
2.7.1. Изследване на бъбреците	34
2.7.2. Изследване на сърцето	43
2.7.3. Изследване на съдовете.....	58
2.8. Комплексни ехографски изследвания при бъбречна увреда и бъбречна недостатъчност.	60
2.9. Възможности за използването на образните методи за прогнозиране и скрининг.	62
2.10. Изводи.....	66
3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	67
3.1. Цел на изследването.....	67
3.2. Задачи на изследването.....	67
4. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ	69
4.1. Материали.	69
4.2. Методи.....	71
4.2.1. Анкетен метод	71
4.2.2. Клинични методи	72

4.2.2.1. Антропометрични методи	72
4.2.2.2. Лабораторни методи	72
4.2.2.3. Инструментални методи	73
4.2.2.3.1. Ехографско изследване на бъбреците	73
4.2.3. Статистически методи	78
5. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	80
5.1. Разпределение на пациентите по основни рискови фактори в отделните групи	80
5.2. Честота на миокардния инфаркт, мозъчния инсулт и периферната съдова болест при пациенти с бъбречно заболяване	83
5.4. Индекс на телесната маса при пациенти с бъбречно заболяване.	84
5.5. Промени в лабораторните показатели.	86
5.5.1. Креатенинов клирънс, уреа, пикочна киселина	86
5.5.2. Промени в серумните липиди	88
5.5.3. Промени в серумния албумин	94
5.5.4. Промени в хемоглобина и хематокрита.	95
5.5.5. Промени в калциево-фосфорния метаболизъм.	98
5.3. Плаки на каротидните артерии и наличие на калцификати	100
5.4. Ехографски промени на бъбреците, сърцето и каротидните артерии свързани с възрастта	102
5.5. Промени в бъбречния кръвоток при бъбречно заболяване, бъбречна недостатъчност и при трансплантирани.	109
5.6. Промени в показателите на сърцето при бъбречно заболяване, бъбречна недостатъчност и при трансплантирани	115
5.7. Промени в показателите на каротидните артерии при бъбречно заболяване, бъбречна недостатъчност и трансплантирани	138
5.8. Диагностично-прогностични модели	147
5.8.1. Изграждане на прогностични модели	147
5.8.2. Оценка на диагностичните характеристики на логистичните модели.	149
6. ПРИЛОЖНО-ПРАКТИЧЕСКА ПРОГРАМА ЗА ПРОГНОЗИРАНЕ	153
7. ДИСКУСИЯ	156
8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	167
9. ИЗВОДИ	170
10. ПРИНОСИ	172
12. ПРИЛОЖЕНИЯ	173
13. ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ НА НАУЧНИ ФОРУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	183
14. БИБЛИОГРАФИЯ	188

Използвани съкращения на кирилица и на латиница

- A wave - късен пик на трансмитралния кръвоток
- Ao - Аорта
- Am - Късно диастолно движение на митралния клапен анулус
- ANOVA - Дисперсионен анализ
- BMI - (Body Mass Index) индекс на телесната маса
- CARI - (Carotid Artery Resistive Index) резистивен индекс на общите каротидни артерии
- CD - (Color Doppler) цветен Доплер
- CKD - (Chronic Kidney Disease) хронично бъбречно заболяване
- CRS - (Cardio Renal Syndrome) кардиоренален синдром
- CVD - (CardioVascular Disease) сърдечносъдова болест
- CW - (Continuous Wave) постоянен Доплер
- DT - (Deceleration Time) децелерационно време
- E wave - Ранен пик на трансмитралния кръвоток
- EF - (Ejection Fraction) фракция на изтласкване
- Em - Ранно диастолно движение на митралния клапен анулус
- FRS - Framingham Risk Score
- FS - (Fraction Shortening) фракция на скъсяване
- ILA - (InterLobar Artery) интерлобарна артерия
- IVRT - (IsoVolumic Relaxation Time) време на изоволумна релаксация
- IMT - (Intima-Media Thickness) дебелина на интима-медия комплекса
- LA - (Left Atrium) ляво предсърдие
- LMI - (Left ventricular Mass Index) индекс на лявокамерната маса

- LMM - (Left ventricular Muscle Mass) лявокамерна мускулна маса
- LVH - (Left Ventricular Hypertrophy) лявокамерна хипертрофия
- OR - (Odds Ratio) отношение на шансовете
- PI - (Pulsatility Index) пулсативен индекс
- PW - (Pulse Wave) пулсов Доплер
- RAAS - (Renin Angiotensin Aldosterone System) ренин ангиотензин алдостеронова система
- ROC - (Receiver Operating Characteristic curve) крива на съотношението чувствителност/специфичност
- RRI - (Renal Resistive Index) резистивен индекс на бъбреците
- RV - (Right Ventricle) дясна камера
- Sm - Систолно движение на митралния клапен анулус
- SV - (Stroke Volume) ударен обем
- TDI - (Tissue Doppler Imaging) тъканен Доплер
- TDV - (TeleDiastolic Volume) теледиастолен обем
- TSV - (TeleSystolic Volume) телесистолен обем
- Vd - Минимална диастолна скорост (RVd-на бъбреците, CVd-на каротидите)
- Vp - Пикова скорост (RVp-на бъбреците, CVp-на каротидите)
- ХББ - Хронична бъбречна болест (СКD₁ според класификацията на KDOQI)
- ХБН - Хронична бъбречна недостатъчност в преддиализен стадий (СКD₂₋₄ според класификацията на KDOQI)
- ХД - Хемодиализа

1. ВЪВЕДЕНИЕ

След като през 1990 г. Guyton описва взаимодействието и нормалните механизми за контрол на екстрацелуларния обем и системната циркулация от страна на бъбреците, повече от 10 години в клиничната медицина този въпрос не се изучава задълбочено. През този период усилията са насочени към изследване на сърдечносъдовия риск при бъбречно болни. През 2004 г. The NHLBI (National Heart, Lung, Blood Institut) Working Groupe на среща в Mac Lean щата Virginia с тревога отбелязва, че знанията ни за сърдечната недостатъчност в условията и на бъбречна недостатъчност са с критични пропуски и е необходимо да се вземат спешни мерки, като на първо време се официализира съвместната работа на кардиологичната и нефрологичната общност. Терминът „кардиоренален синдром” се въвежда като работен. През 2005 г. Bongarz и сътрудници доразвиват терминологията и задълбочават проучванията като описват важни патофизиологични механизми. През следващите години темата се разработва изключително интензивно, поради важността на проблема, трудностите в диагностиката и лечението, голямата смъртност и високите разходи на здравните системи.

Широките параметри в които си взаимодействат двата органа при здрави, силно се стесняват при болни с кардиоренален синдром и ги правят особено чувствителни към външни въздействия (обемно натоварване, натоварване с натрий), недостатъчен терапевтичен отговор и в крайна сметка до рязко повишаване на смъртността.

Около 11 до 13% от възрастното население имат бъбречни заболявания и една част от тях прогресират до бъбречна недостатъчност. Диализата и трансплантацията са видимия изход от бъбречната недостатъчност, но около 58% от тези болни не достигат до тях, защото умират от сърдечносъдови усложнения. От друга страна около 2% процента от възрастното

население страда от сърдечна недостатъчност, като една четвърт от тях влошават гломерулната филтрация. В скорошен метаанализ на публикуваната литература Smit et al. съобщават, че 63% от пациентите със сърдечна недостатъчност имат някаква степен на бъбречно увреждане. При проучването ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) средната възраст на участниците е приблизително 75 г. т.е. с около 10-15 г. те са по-възрастни от обичайно включваните в проучвания. От тях само 9% са с нормален креатининов клирънс. Сърдечно съдовата смъртност при болни на диализно лечение е 30-40 пъти по висока в сравнение с общата популация. Докато при болни над 75 г. тя е около 5 пъти по- висока, то във възрастовата граница 25-30 г. това отношение достига 375 пъти. С удължаването на средната продължителност на живота делът на възрастните хора се увеличава и здравните системи трябва да отговорят на повишените потребности. Диагностиката и лечението на пациентите с хронични бъбречни заболявания и техните усложнения изисква изключително много средства. През 2006 г. са изразходвани една четвърт от средствата на Medicare в САЩ за тяхното лечение, като тези средства са нарастнали петкратно в сравнение с 1993 г. Ранната диагностика и скрининга на бъбречните заболявания все повече се налагат в световен мащаб.

Обикновено кардиолозите гледат на хемодинамиката от „кардиологична” гледна точка, а нефролозите - от „нефрологична”, като често се губи общия поглед и не се отдава голямо внимание на факта, че дори и нетежка дисфункция на единия или още повече и на двата органа води до значително намаляване възможностите на организма за хемодинамична реакция и приспособяване. Обичайно хемодинамиката се изследва с ангиографски методи, изискващи скъпа апаратура и използване на контрастна материя с рискове за влошаване на бъбречната функция. Навременното диагностициране и последващо проследяване на болните с

кардиоренален синдром с модерни, с големи диагностични способности, достъпни и безвредни образни методи придобива все по-актуално значение. С развитието на ехографската техника и с все по-задълбоченото изследване на възможностите и, тя се наложи като такъв метод и все по-широко се използва.

В настоящият дисертационен труд се проучват възможностите на метода при комплексно използване, не само за преценка на кардиоваскуларния риск, но и за установяване на подлежащо бъбречно заболяване. В голяма степен кардиореналния синдром се разглежда от позицията на неговите хемодинамични особености и моментното състояние на хемодинамиката на конкретния болен - особено важни за диагностичните и терапевтични решения. Оценяват се особеностите на рисковата хемодинамика застрашаваща болните. Изработена е система за бърза ориентация за състоянието на бъбречната функция по данни от изследване на сърцето и съдовете. Проучена е възможността някои показатели на сърцето и съдовете да се използват за пасивен скрининг на хронично бъбречно заболяване и хронична бъбречна недостатъчност, като по този начин се избягнат рискови диагностични и терапевтични процедури.

2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

2.1. Исторически преглед

Връзката между сърцето и бъбреците е забелязана много отдавна. Още Bright преди повече от 170 години установява, че част от починалите с протеинурия имат хипертрофия на сърцето. Дълги години след това артериалната хипертония става крайъгления камък в изследване на взаимоотношенията между сърцето и бъбреците. Много задълбочени проучвания са направени на бъбреците като причина за артериална хипертония в аспекта на реновазална и ренопаренхимна хипертония, както и за ролята им в процеса на развитие и утежняване на хипертоничната болест [33]. От седемдесетте години на миналия век е известен афоризма на хипертензиолозите „няма неврогенна хипертония, която да не се нефрогенизира и няма нефрогенна хипертония, която да не се неврогенизира”. Въпреки условностите, с които се е приемал този афоризъм той демонстрирал системен поглед върху проблема и в този смисъл е валиден и днес. Сега е известно, че всяко бъбречно заболяване в определена форма или стадий, всяка пречка в отока на урината и всяка съдова промяна в бъбреците могат да причинят развитието на артериална хипертония и да доведат до промени в сърцето. Когато креатининовия клирънс намалее значително артериалната хипертония става правило, а липсата и изключение [33].

Задълбоченият интерес към сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност в последните десетилетия постави в центъра изучаването на хроничната бъбречна недостатъчност като тежък и самостоятелен сърдечносъдов рисков фактор.

Изследванията върху хемодинамичните взаимоотношения между двата органа са сравнително отскоро и са недобре проучени.

През 1990 г. Guyton описва взаимодействието и нормалните механизми за контрол на екстрацелуларния обем от страна на бъбреците и поддържането на системната циркулация от страна на сърцето във фундаменталния си труд: „Изненадващият бъбречен механизъм за контрол на налягането – безкрайно наддаване,„. Той прави компютърен модел на промените във факторите, регулиращи артериалното налягане в зависимост от приема на сол и течности и стига до изненадващия извод, че ако не се промени бъбречното съдово съпротивление не би трябвало да се повишава дълготрайно артериалното налягане. Компютърния модел демонстрирал, че повишаването на приема на сол и течности при здрави не повишава задълго периферното съдово съпротивление, защото регулаторните механизми непрекъснато се противопоставят и го връщат към нормата. Т.е. и при есенциалната хипертония ролята на бъбреците е ключова. При здрави дори и 150-кратна разлика в приема на сол от 10 до 1500 meq/day не води до значително повишаване на артериалното налягане. Това обяснява и един от принципите в трансплантологията „хипертонията следва бъбрека”.

Работната група на National Heart Lung Blood Institute on Cardio-Renal Connections in Heart Failure and Cardiovascular Disease въвежда през 2004 г. понятието кардиоренален синдром като състояние при което терапията за облекчаване на застойните симптоми на сърдечната недостатъчност се затруднява от по-нататъшното влошаване на бъбречната функция. Групата от водещи специалисти към Института се събира в McLean Virginia със задача „да се идентифицират критични пропуски в нашите знания, поведение и изследователски инструменти” по отношение на един много важен въпрос – лечението на сърдечна недостатъчност в условията на бъбречна недостатъчност. Със загриженост се отбелязва, че пациентите със сърдечна недостатъчност, които имат и бъбречна недостатъчност рутинно се изключват от клиничните проучвания, поради което в голяма степен

знанията ни за тези състояния са недостатъчни и лечението се води емпирично. Поради липсата на официално взаимодействие между отделните специалности се препоръчва под ръководството на Националния здравен институт на САЩ да се създадът работни групи и се изготвят съответните документи. Терминът „кардиоренален синдром” се въвежда като работен.

Съвсем наскоро през 2005 г. в статията си "The severe cardiorenal syndrome: Guyton revisited". Bongarz и сътрудници поддчертават редица важни механизми за поддържането и усилването на структурните и функционални разстройства при кардиоренален синдром. В търсенето на общи знаменатели при сърдечна и бъбречна недостатъчност те предлагат четири кардиоренални „конектори,,: възпалението, баланса между азотния окис и свободните радикали, симпатикоадреналната система и ренин-ангиотензин-алдостероновата система.

Само за няколко години излязоха много задълбочени проучвания, проведеха се серия от консенсусни конференции, създаде се стройна класификация и се въведоха понятията „кардиоренален метаболитен синдром” и „кардиоренален анемия синдром”. В края на месец май 2012 г. един от водещите изследователи в областта проф. Gerard London в интервю аргументирано въведе и понятието „артериоренален синдром”. Според него редица проучвания напоследък дават основание да се предполага връзка между промените в еластичитета и геометрията на големите съдове и бъбречната функция. Има и проучвания на някои биомаркери в този аспект, но все още проблема е недостатъчно познат.

2.2. Роля на съдовия ендотел и нервнохормонално взаимодействие при кардиоренален синдром.

Регулацията на телесните течности е детерминирана от сърдечния дебит и системната артериална резистентност [298]. Между бъбреците и

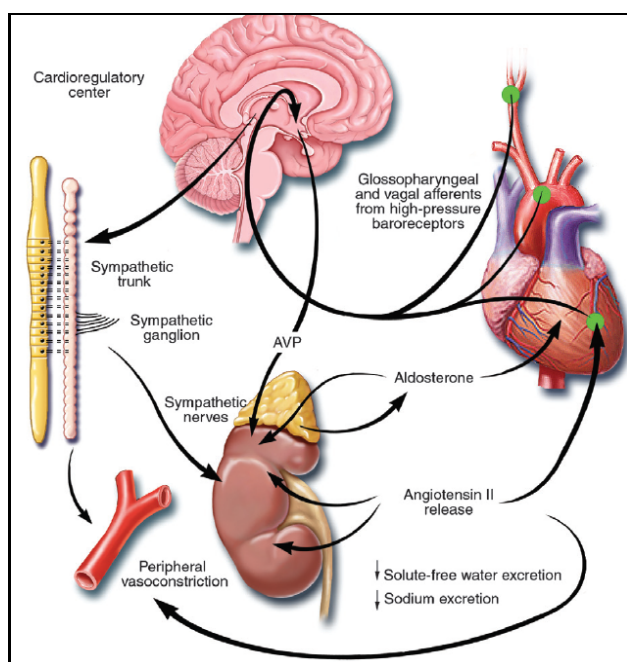
съречно-съдовата система съществува тясна функционална връзка и зависимост. От една страна - общата нокса (системното увреждане, засяга еднакво тежко сърцето, бъбреците и съдовете) - а от друга страна, съречно съдовата система и бъбреците си взаимодействат в поддържането на системната хемодинамика[270].

Докато засягането на другите органи от патологичните процеси, развиващи се в съдовете са по-скоро следствие и отражение, засягането на сърцето и бъбреците се превръща в добавяща се причина и те бързо стават основна ос на патофизиологични взаимодействия [271]. Не можем да опознаем патологичните процеси в съдовете без да опознаем сложните взаимоотношения между сърцето и бъбреците, а не можем да опознаем сложните взаимоотношения между сърцето и бъбреците без да опознаем ролята на съдовия ендотел. Смята се, че съдовия ендотел играе ключова роля. Той е едновременно прицел, главна арена на действие и основен играч в тази сложна верига от процеси.

Съдовият ендотел е главното свързващо звено между бъбреците и сърцето. Той продуцира субстанции от основно значение за кръвосъсирването, контрола на артериалното налягане, на бъбречната функция, липидите, както и на глюкозния метаболизъм. Функциите на ендотела включват регулация на кръвотока и кръвното налягане, тромбоцитната агрегация, ангиогенезата, левкоцитното участие и коагулацията. Ендотелната дисфункция може да причини или съдейства за широк диапазон от съречносъдови и метаболитни болести, включващи хипертония, ангина и застойна съречна недостатъчност [35,39]. Той има двойна роля в контрола на съдовия тонус, като секретира релаксиращи и констриктивни фактори. При здрав ендотел балансът клони към вазодилатация, а при патологично променен преобладава вазоконстрикцията. Ендотелин 1 е най-мощния вазоконстриктор на гломерулните аферентни и еферентни артериоли и причинява понижени

на бъбречната перфузия [35,75,79]. Основна роля за увреждането на бъбречните съдове заедно с коронарните, мозъчните и периферните, играят артериалната хипертония, захарният диабет и дислипидемията, водейки до ендотелна дисфункция и атеросклероза. В много страни вече диабетът заема около 50% от причините за терминална ХБН [334,183].

Най-общо неврохуморалното взаимодействие между сърцето и бъбреците, опосредствано от съдовия ендотел може да се представи по следния начин: намаляването на товара в лявата камера води до дразнене на барорецепторите в нея, каротидните артерии и аортната дъга, стимулиране на кардиорегулаторните центрове в мозъка и активиране на еферентните пътища в симпатиковата нервна система, която е основен интегратор на неврохормоналния отговор. Активирането на бъбречните симпатикови нерви води до отделяне на аргинин вазопресин (AVP), ангиотензин 2, свиване на кръвоносните съдове и отделяне на алдостерон от надбъбречната жлеза. Освен върху електролитите алдостерона има и пряк ефект върху ремоделирането на миоцитите [75,79,219].



Фигура 1. По Braunwald 2012 г. стр. 491

2.3. Основни принципи на хемодинамиката. Промени в съдовете, сърцето и бъбреците свързани с възрастта.

Движението на кръвта в съдовете се подчинява на законите на хидравликата. То зависи от налягането, скоростта, резистентността, състоянието на сърцето, анатомичното разположение и някои други по-маловажни фактори. От всички тях най-голямо значение имат сърдечните контракции. Чрез тях сърцето осигурява налягане и обем на артериалната мрежа, като кръвотока непрекъснато преминава от фаза на акцелерация в децелерация. Общият обем на кръвта не достига, за да се изпълнят всички съдове, поради това е необходима особена регулация за икономичното и използване. Аортата и големите съдове чрез еластичните си свойства осигуряват част от енергията и поддържат перманентността на артериалната кръв. Тази перманентност в голяма степен зависи от периферната съдова резистентност. При изтласкването на кръвта една част от ударния обем, около 40% се депонира в артериите от еластичен тип под формата на потенциална енергия, която в диастола се извежда в циркулацията и се превръща в кинетична. Системата на еластични артерии може да се разглежда като еластичен резервоар, в който кинетичната енергия непрекъснато се превръща в потенциална и обратно. В резултат на това пулсаторните колебания на налягането и кръвотока се свеждат до средни стойности. Когато артериите са с намалена еластичност скоростта на разпространение се повишава. Това води до намаляване на смекчаването на налягането и прогресивно нарушаване на нормалната камерно-съдова връзка. Изхвърлянето на един и същ обем в съд с потвърди стени води до генериране на вълна с високо налягане и скорост и до отражение, което се връща по-рано по време на сърдечния цикъл (wave reflection). Нормално, отразената вълна се връща в началото на диастолата и по този начин се подпомага пълненето на сърцето. При ускоряването на

кръвотока, тя започва да се връща в края на систолата и още повече влошава хемодинамиката. Една от причините за ускореното развитие на дегенеративна аортна стеноза е именно ранното връщане на рефлекторната вълна. Големите и средни артерии са нискорезистентни и не позволяват голям спад в налягането между аортата и малките артерии. Малките артерии и капилярите поемат над 90% от общата съдова резистентност [6,7,77,189]. Редица проучвания през последните години установиха, че за комплайанса на съдовете основно значение имат вътрешните еластични свойства и структурната характеристика на артериалната стена [189].

Паренхимните артерии имат по-ниско периферно съдово съпротивление и висока диастолична скорост. Такива са артериите, които кръвоснабдяват мозъка, щитовидната жлеза, черния дроб, червата и др. Артериите, които кръвоснабдяват мускули и кожа, като външната сънна артерия, подключичната артерия и артериите на крайниците имат повишено съдово съпротивление и ниска диастолна скорост. Например, външната сънна артерия е мускулна артерия и има ниска диастолна скорост, за разлика от вътрешната сънна артерия, която е паренхимна и е с висока диастолна скорост. Общата сънна артерия заема междинно положение, но кръвотока и повече се доближава до този на вътрешната сънна артерия, защото 80% от дебита и се отправя към нея за кръвоснабдяване на мозъка [2,3,34,37]. От паренхимен тип е и реналната артерия, също с подчертан диастолен кръвоток. Двата органа, мозъка и бъбреците са с многократно по-висока кислородна консумация на грам тъкан в сравнение с други органи. Особеност на бъбречното кръвоснабдяване са двете капилярни мрежи, които осигуряват основната им функция, а именно регулацията на обема и състава на екстрацелуларната течност. Високата диастолна скорост осигурява функционирането на тази система през целия цикъл и отпадането на нефрони при патологични процеси от различно естество в крайна сметка

предизвиква шънтиране на артериалния кръвоток и оттам по все още ненапълно известен механизъм намаляване на диастолната, а впоследствие и на систолната скорост. При периферните артерии в диастола AV-шънтовете са отворени и микроциркулаторната единица не е активна в покой. Тя се активира при по-големи физически натоварвания, когато метаболитните нужди рязко нарастват. Такива са брахиалната артерия, феморалната артерия и др

Количеството на колагена в сърцето се увеличава с напредването на възрастта и обикновено след 70-годишна възраст се установява Доплер-ехографски удължена релаксация [265]. Количеството на колагена се увеличава за сметка на еластина и при бъбречна недостатъчност [188,49,50].

С възрастта човешките артерии развиват по-комплексна интима, съдържаща артериални гладкомускулни клетки и фибрилари форми на интерстициален колаген. Гладкомускулните клетки произвеждат тези екстрацелуларни матриксни компоненти на артериалната интима. Наличието на по-комплексна интима, известна сред патолозите като дифузно интимално задебеляване, характеризира повечето артерии при възрастните хора [29].

Промените, които настъпват в бъбреците с възрастта и не са свързани с развитието на заболявания, се проявяват в различните структури и съответно във функциите на бъбречния паренхим [29]. Структурните изменения се отнасят първо до обема и масата на бъбреците, които с увеличаване на възрастта намаляват в различна степен [278,257,178]. Загубата на бъбречна маса е за сметка на коровия слой и то най-вече на количеството на гломерулите, разположени в него. Съдовите промени, които съпътстват възрастовите изменения в бъбреците се откриват още след 40-та година [96]. Те засягат както големите съдове в бъбрека, така и съдовата мрежа на гломерулния апарат. Промените, които се развиват в

големите съдове включват удебеляване и уплътняване на съдовата стена и стесняване на съдовия лумен. Нарушенията в капилярната мрежа и съдовия полюс на гломерулите настъпват във връзка с дегенеративните изменения, които се развиват тук. Следват частична или пълна склероза на гломерулите, разположени главно в най-външната част на кората, която обхваща *vv. afferens et efferens*. Те облитерират и заедно с капилярното телце отпадат от функция и изчезват. В гломерулите с юкстамедуларна локализация обаче дегенеративните и склеротични промени не ангажират съдовия полюс. При разрушаване и отпадане от функция на гломерулното телце артериалният и венозният съд комуникират помежду си. Кръвта директно преминава от единия в другия без да се филтрира [29,320]. С шънтирането на кръвта директно, извън дегенеративно и склеротично променените гломерули на юкстамедуларната зона и към медулата, силно кръвоснабдената интерстициална тъкан не може да поеме и задържи водата, а отгук да концентрира урината. Освен това се приема, че у възрастните индивиди настъпват и промени в чувствителността на осмотичните рецептори в епитела на каналчетата. Те стават изключително чувствителни към намаляването на водата, което може да се интерпретира като компенсаторен механизъм [29,348]. От друга страна се отбелязва намалена ренинова активност и оттам на алдостерона, без да има намаление на функция на надбъбречните жлези. С възрастта се нарушава авторегулацията на бъбречната функция, която поддържа хомеостазата. Остаряващият бъбрек е с понижени възможности да реагира на внесените в организма течности и на бъбречната перфузия. Накратко може да се каже, че у възрастни хора бъбреците са с намалени адаптивни способности и повишена уязвимост. При тях по-често патологични процеси в организма водят до бъбречна дисфункция, а оттам и до засягане на сърцето [29].

2.4. Промени в съдовете и сърцето свързани с бъбречна увреда и бъбречната недостатъчност.

През 2002 г National Kidney Foundation (NKF) публикува практически ръководства за еволюцията, класификацията и рисковата стратификация при СКД. В тези ръководства СКД се дефинира като: 1/ бъбречно увреждане за повече от 3 месеца потвърдено с бъбречна биопсия или маркери за бъбречно увреждане, със или без намаляване на гломерулната филтрация или: 2/ гломерулна филтрация по-малка от 60 ml/min на 1,73 m² за повече от 3 месеца със или без бъбречно увреждане. Бъбречно увреждане се установява с бъбречна биопсия или маркери за бъбречно увреждане като протеинурия, абнормен уринен седимент, но така и при промени в образното проследяване. Гломерулна филтрация под 60 ml/min на 1,73 m² е определена като гранична стойност за дефиницията на СКД, защото тя представлява редуция на повече от половината от нормалната стойност / 125 ml/min на 1,73 m² на млади мъже и жени и защото това ниво на гломерулна филтрация е свързано с начало на абнормни лабораторни характеристики на бъбречна недостатъчност, включително и нарастване и утежняване на някои сърдечносъдови рискови фактори. Установяването на гломерулната филтрация от серумния креатинин и предварителното уеднаквяване, включващо възраст, пол, раса и размер на тялото се препоръчва, за да се избягнат индивидуалните разминавания, ако се използва само серумния креатинин.

Уврежданията на съдовете и сърцето при бъбречна недостатъчност се изразяват преди всичко в оклузивна атероматозна болест, дифузна неоклузивна калцификация на медията, ендотелна дисфункция и уремична кардиомиопатия. Морфологично уремичната кардиомиопатия се изразява предимно в интрамиокардно коронарно задебеляване, редуциране на коронарната плътност и нарастване на интерстициалната фиброза [50].

Артериалната съдова болест и кардиомиопатията се приемат като първични типове на CVD. При СКД се използват два подтипа на артериална съдова болест, а именно атеросклероза и ремоделиране на големите съдове и артериосклероза. Атеросклерозата е интимална болест характеризираща се с поява на плаки и оклузивни лезии. Има голямо превалиране на атеросклеротичните лезии при СКД. Атеросклеротичните лезии при бъбречна недостатъчност са по-често калцирани в противовес на фиброатероматозата и има нарастване на дебелината на медията в сравнение с общата популация [96]. Сурогати на атеросклерозата са установените ехографски задебелявания на интима-медия на каротидните артерии (IMT) [2,3,34,37] и индуцираната с медикаментозен стрес тест миокардна исхемия [260,165].

Много характерна за съдовите промени при бъбречната недостатъчност е артериосклерозата с калциеви отлагания по медията в резултат на превръщането на гладкомускулните клетки в остеобластоподобни [191,291,286,327]. Прогресията на атеро-склерозата и гломерулосклерозата следва сходни пътища [112, 105]. Кардиоваскуларните компликации са главната причина за смърт на пациентите с хронични бъбречни заболявания и бъбречно-заместваща терапия. Въпреки многото индивидуалности, стартирането на диализно лечение представя сходни форми на преждевременно сърдечносъдово засягане. Традиционните рискови фактори за кардиоваскуларна болест не могат напълно да обяснят този силно покачен риск. Налице е влиянието на нетрадиционни рискови фактори (възпаление и оксидативен стрес), както и типично свързаните с СКД анемия и разстройство на минералния метаболизъм. Комбинацията на тези фактори усилва прогресията на артериалното засягане и е свързана с бързо нарастване на лявокамерната хипертрофия, миокардната фиброза, валвулопатията, аритмията и внезапната сърдечна смърт [283, 284, 200, 48,326,334,194].

Бъбречната недостатъчност, изискваща диализно лечение или трансплантация е по-видимия изход за болните с ХБН. Но оценката на сърдечносъдовите заболявания, които се асоциират със СКД е не по-малко важна, защото вероятността пациента да загине от сърдечносъдово усложнение е по-голяма, отколкото от прогресията на бъбречната недостатъчност. Сърдечносъдовите заболявания при СКД се третират като потенциално предотвратими и СКД се явява като рисков фактор за тях [326]. Сърдечно съдовата смъртност при болни на диализно лечение е 30-40 пъти по висока в сравнение с общата популация. Докато при болни над 75 г. тя е около 5 пъти по-висока, то във възрастовата граница 25-30 г. това отношение достига 375 пъти [17, 168, 120, 122].

При прояви на застойна сърдечна недостатъчност у пациенти с ХБН трябва винаги да се отчита прогресивното намаляване на капацитета на бъбреците за отделяне на вода и сол и за регулация на хемодинамиката. При болни с креатининов клирънс под 25 ml/min, а особено под 15 ml/min, високата диуреза не означава запазена способност на бъбреците за ефикасно освобождаване на организма от течности при обременяване. Всъщност филтрирането на първична урина е много забавено, но малкото количество филтрат се резорбира слабо в тубулите и диурезата е привидно висока. Всеки опит за приемане на повече вода и сол през устата или парентерално може да доведе до белодробен оток [17].

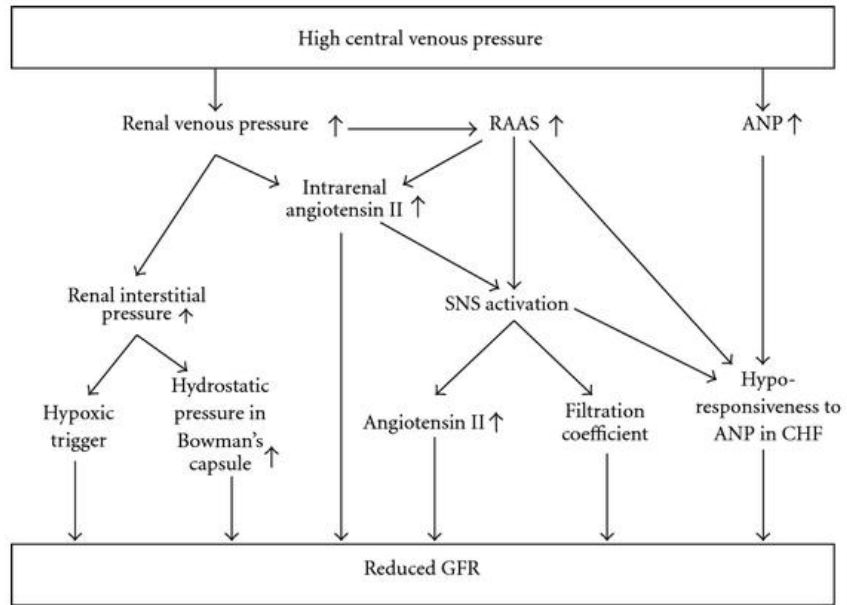
При болни със сърдечна недостатъчност и напреднала бъбречна недостатъчност е намален клирънса на катехоламините през бъбреците и симпатиковата стимулация води до изразени съдови ефекти [180, 358]. Пилотно проучване на симпатикова денервация при пациенти с резистентна хипертония намира подобрене на гломерулната филтрация при 24% от тях [295, 175].

Една типична ключова характеристика на хемодинамичната защита представлява парадоксалният отговор на бъбреците чрез сигналните

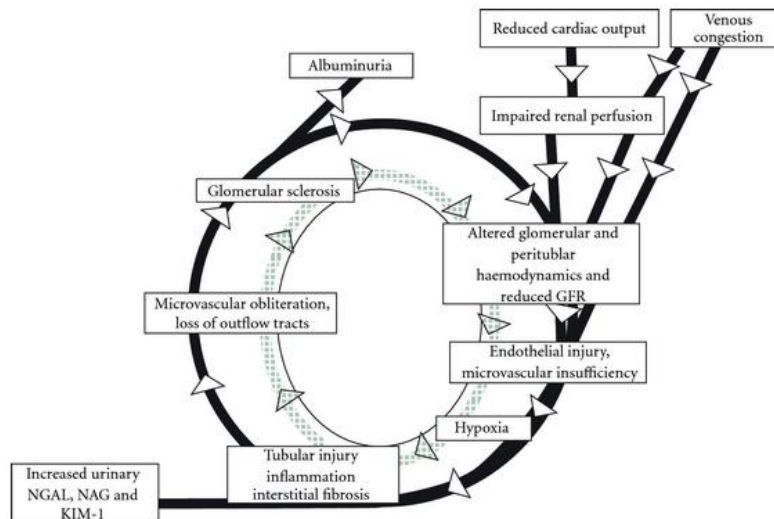
пептиди. В условията на задържането на течности и вазоконстрикция състоянието се възприема като дехидратация. Допълнително се задържат натрий и вода водят и се стига до вазоконстрикция [352].

При сърдечна декомпенсация се покачва централното венозно налягане и се включват различни механизми водещи до намаляване на гломерулната филтрация [94, 336]. При експериментален модел на кардиоренална асоциация при плъхове на които предварително е отстранен единият бъбрек и е предизвикан изкуствен инфаркт се установяват бъбречни увреждания по типа на огнищно-сегментна гломерулна склероза и хиалиноза, покачване на серумния креатинин и протеинурия в зависимост от големината на предизвикания миокарден инфаркт [337]. Mullens et al. установяват, че повече от 75% от пациентите, които имат повишена централно венозно налягане над 24 mm Hg влошават бъбречната функция независимо от сърдечния индекс. Има добре документирани случаи на влошаване на бъбречната функция при пациенти с белодробна емболия [92]. Катетърната емболектомия и последвалата ултрафилтрация водят бързо и драматично до подобряване на бъбречната функция. И нещо на пръв поглед твърде нехарактерно – серумният креатинин не нараства в следващите няколко дни на олигурия. Предположението е, че бъбречната перфузия се подобрява, въпреки намаленият сърдечен дебит и, че водеща причина за влошаване на бъбречната функция е повишеното венозно налягане при десностранната сърдечна недостатъчност [92].

Maeder et al. изследват 196 пациенти с трикуспидална регургитация и намират линеарна зависимост между степента на трикуспидалната регургитация и намаляването на гломерулната филтрация.



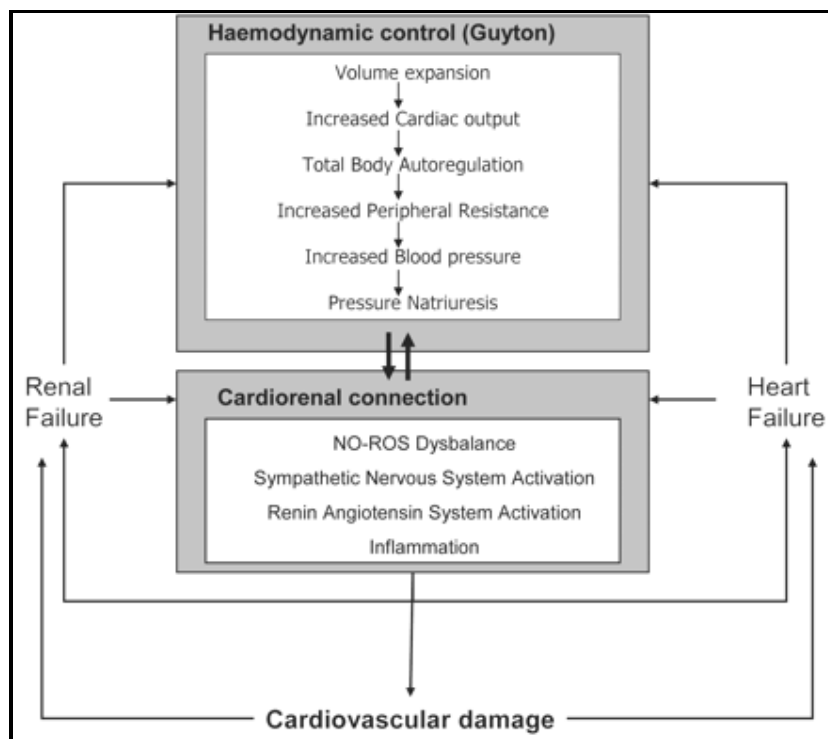
Фигура 2. Патофизиология на връзката между венозната конгестия и намалената гломерулна филтрация. По Damman et al.



Фигура 3. Порочен кръг на намалена гломерулна филтрация, ендотелно увреждане и тубулно засягане при сърдечна недостатъчност. По Damman et al

2.5. Кардиоренален синдром

Според редица автори полето на медицината през последните десетилетия се е променило съществено с разширяването на две големи епидемии – на сърдечната недостатъчност и на бъбречната недостатъчност. Когато сърдечните и бъбречните проблеми се преплетат при един и същи пациент говорим за кардиоренален синдром и за рязко влошаване на прогнозата [95,111,251, 201, 148, 123, 359, 217, 168].



Фигура 4. Хемодинамични нарушения според Bongarz et al.

Сърцето и бъбреците споделят обща отговорност за поддържане на хемодинамичната стабилност и крайната органна перфузия. Връзката между тях се осъществява чрез фини физиологични механизми, осигуряващи умереност на компенсаторните реакции [70, 270].

Кардиореналният синдром се представя с нарушаване на здравата връзка между бъбреците и сърцето в запазване на хемодинамиката и поддържане на органната функция. Въпреки способностите да се

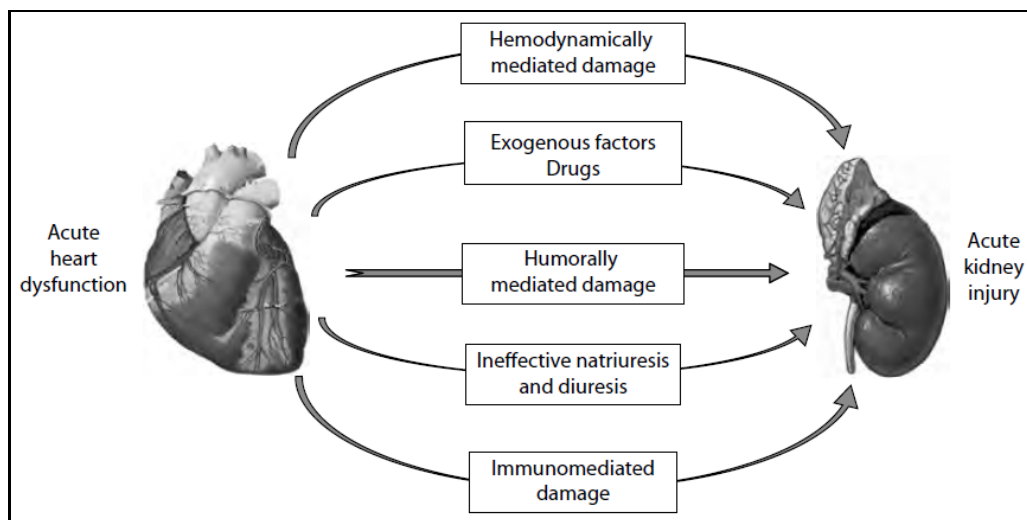
регулират сърдечния дебит, обемния статус, следнатоварването, инотропията и пълнежното налягане и компенсират им в широки граници, дисфункцията на единия от тези органи създава предпоставки за дисфункция и на другия [95].

Рисковите фактори за развитие на кардиореналния синдром са напреднала възраст, диабет, неконтролирана хипертония, лечение с НСПС, диуретици, АСЕ-инхибитори, АТII рецепторни блокери, алдостеронови антагонисти и др [271].

За по-доброто разбиране на процесите при кардиореналния синдром беше предложена класификация, съдържаща пет подтипа според това от кой орган започва дисфункцията и хроничността на увредата [95, 272].

2.5.1. Остра сърдечна декомпенсация водеща до бъбречна увреда.

Влошената сърдечна функция води до акивиране на RAAS системата и до задълбочаване на бъбречната хипоперфузия. **Фигура 5** Острата бъбречна недостатъчност при кардиогенен шок рязко влошава прогнозата [182, 345].



Фигура 5. Остра сърдечна недостатъчност водеща до остра бъбречна недостатъчност. По Ronco et al.

Между 27 и 40% от пациентите хоспитализирани по повод остра декомпенсирана сърдечна недостатъчност влошават бъбречната функция [224, 137]. Влошаването на бъбречната функция при остра сърдечна недостатъчност определя в много голяма степен, както краткотрайната, така и дълготрайната прогноза [273, 168, 111]. Установените данни в проучванията говорят за комплексен „cross-talk” между сърцето и бъбреците при остра декомпенсирана сърдечна недостатъчност [281, 128].

През последните няколко години остро влошаване на бъбречната функция се приема като силен независим предиктор на лошия изход при пациенти хоспитализирани по повод изострена сърдечна недостатъчност [273, 168]. Този феномен е наричан остър кардиоренален синдром и засяга около една трета от тези пациенти. Механизма на взаимодействие е ненапълно изяснен. Обичайно се обяснява с хипоперфузията на бъбреците и вътресъдовото обемно преразпределение, хипотония и т. нар. „low flow state”. Това схващане напоследък се променя с по-задълбочените хемодинамични проучвания, които показват, че по-често острият кардиоренален синдром протича с хиперволемия, нормална систолна функция и повишено налягане на системната венозна циркулация. Има наблюдения подкрепящи предположението за ролята на дясностранната недостатъчност, повишеното налягане в бъбречните вени, което може да доведе до намаляване на гломерулната филтрация [39, 336].

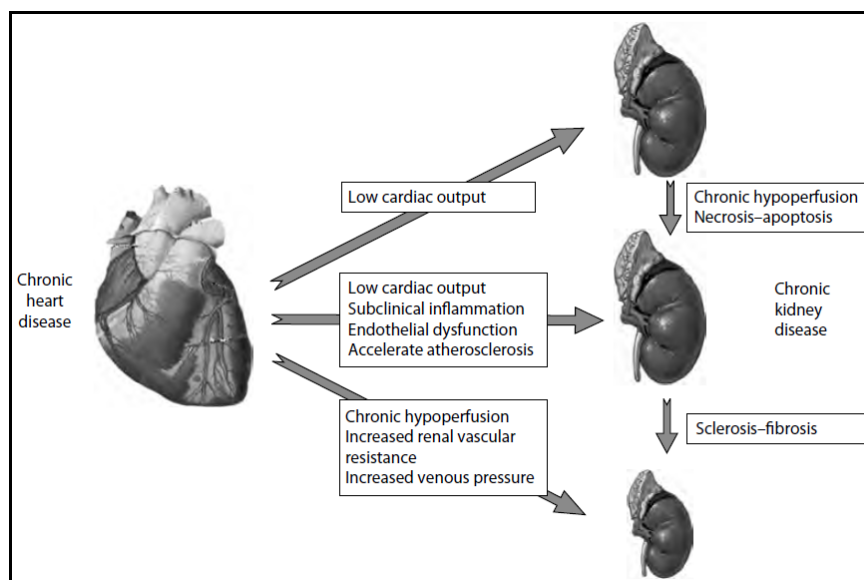
В проучването ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) върху 107362 пациенти с остра сърдечна недостатъчност в около 30% от тях се установява намалена гломерулна филтрация. Тази редукция на бъбречната функция има сигнификантно значение за морбидитета и морталитета. При направения метаанализ на 80098 пациента с гломерулна филтрация под 53 ml/min се установява 51% смъртност за една година в

сравнение с тези, които имат гломерулна филтрация над 90 ml/min - само 24% [168].

2.5.2. Хронична сърдечна недостатъчност, водеща до влошаване на бъбречната функция.

Хроничната сърдечна недостатъчност се среща в 2% от възрастното население и е една от най-честите причини за хоспитализация. В приблизително 25% от пациентите с хронична сърдечна недостатъчност се установява намаляване на гломерулната филтрация [124, 111]. Проспективно проучване при 754 пациенти с хронична сърдечна недостатъчност намира само в 17% от тях гломерулна филтрация над 90 ml/min [222, 148].

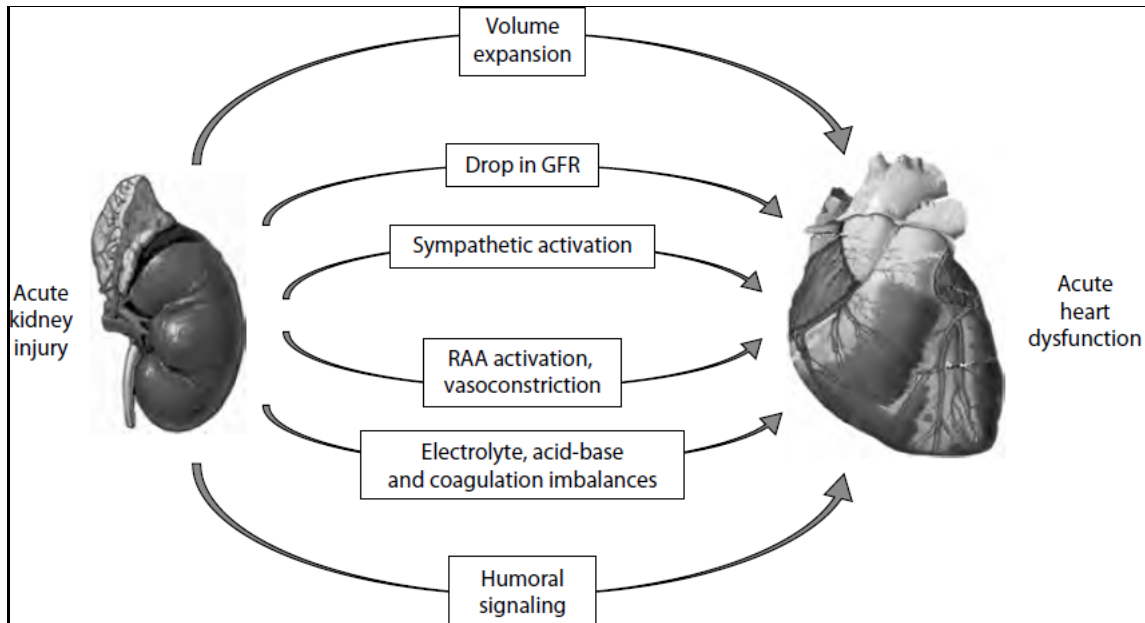
В проучването (ESCAPE) The Evaluation Study of Congestive Heart Failure and pulmonary Artery Catheterization Effectiveness се установява, че подобряването на сърдечният индекс не води до подобряване на бъбречната функция. Системната венозна конгестия отново има водеща роля за влошаване на бъбречната функция (**Фигура 6**) [224].



Фигура 6. Хронична сърдечна недостатъчност водеща до влошаване на бъбречната функция. По Ronco et al.

2.5.3. Остра бъбречна недостатъчност, водеща до сърдечна дисфункция.

Острото намаляване на гломерулната филтрация води до бърза задръжка на течности, покачване на преднатоварването, електролитен дисбаланс и склонност към аритмии (Фигура 7).

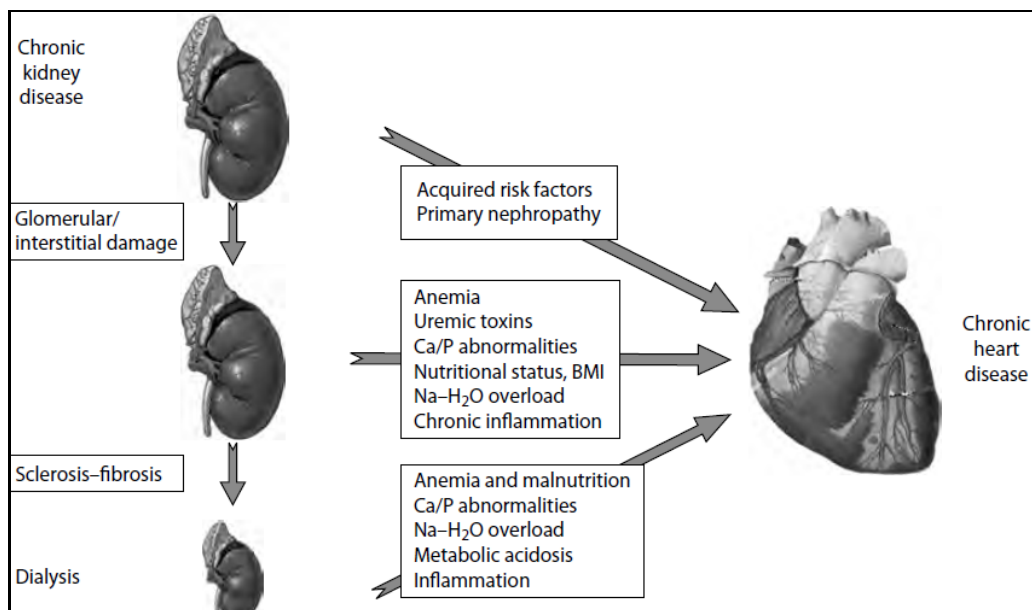


Фигура 7. Остра бъбречна недостатъчност водеща до сърдечна дисфункция. По Ronco et al.

2.5.4. Хронични бъбречни заболявания водещи до сърдечна недостатъчност.

Съгласно the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 11% от американците са с хронични бъбречни заболявания. При мета-анализ на тринадесет проучвания се установява, че 58% от болните с хронични бъбречни заболявания, които не са на хемодиализа умират от сърдечно-съдови заболявания. В друго проучване проведено

между 1998 и 1999 г. се установява, че 30,7% от болните с хронични бъбречни заболявания са получили сърдечна недостатъчност [44].



Фигура 8. Хронична бъбречна недостатъчност водеща до сърдечна дисфункция. По Ronco et al.

2.5.5. Вторичен кардиоренален синдром. Патологични процеси водещи до едновременно увреждане на сърцето и бъбреците.

При него бъбречната и сърдечната функция се увреждат от системни заболявания като диабет, хипертония, амилоидоза, лупус еритематозус, сепсис и др. [39]. Смята се, че в следващите десетилетия с удължаването на продължителността на живота хипертонично-свързаната сърдечносъдова патология ще има доминиращо значение и честотата на кардиореналния синдром ще нараства.

2.5.6. Кардиоренален метаболитен синдром

Напоследък в редица добре документирани проучвания се установява връзка между затлъстяването и развитието на кардиоренален синдром. В литературата се появи термина кардиоренален метаболитен синдром. Усилено се проучват механизмите на хиперфилтрацията, повишеното вътрегломерулно налягане, РААС, симпатиковата активация, провъзпалителните фактори, оксидативния стрес върху функцията на сърцето и коронарното кръвообращение при затлъстяване [179, 166]. Adam и сътр. изследват обезни мишки и ги сравняват със здрави. При обезните намират активирана на RAAS, нарастване на свободните радикали в миокарда, смущения в инсулиновите сигнали и нарушения в глюкозното усвояване, натрупване на колаген и еластин в миокарда и нарушение преди всичко в диастолната функция на сърцето. В бъбреците намират данни за хиперфилтрация, намаление на натриуретичния пептид, сигнификантни промени в подоцитите и епитела на проксималния тубул. Някои автори свързват хиперфилтрацията с инфламаторните адипокини и предизвиканото от тях повишено вътрегломерулно налягане [312, 205, 192]. Нарастването на честотата на затлъстяването, хроничните бъбречни заболявания и кардиореналния синдром в САЩ става паралелно с нарастването на консумацията на фруктозни сокове и сиропи [71]. Изследвания показват връзка на албуминурията и покачването на серумния креатинин с консумацията на фруктозни сокове и сиропи. Едно от възможните обяснения, освен затлъстяването е и нарастналата деградация на нуклеотидите, водеща до повишено ниво на пикочната киселина [71, 299, 84]. При кохортно проучване проследяващо 320 352 възрастни от 15 до 35 г. в САЩ се установява зависимост на терминалната бъбречна недостатъчност от ВМІ [152, 41]. Подобни са резултатите от проследяването в продължение на средно 17 г. на 100 000 възрастни в

Япония [155]. В проучването Atherosclerosis Risk in Community (ARIC) проследяващо 19 096 недиабетици се установява по-голяма вероятност за развитие на СКД сред тези с метаболитен синдром – Odds Ratio 1,43 [179].

2.5.7. Кардиоренален анемия синдром (CRAS)

Усилията за по-доброто разбиране на връзката между сърдечната и бъбречната недостатъчност доведоха до изясняване на ключовата роля на анемията. Въведе се понятието Cardio-Renal Anemia Syndrome (CRAS). Хемодинамичните нарушения при анемия са известни отдавна. В няколко рандомизирани, двойно слепи, плацебо контролирани проучвания се доказва подобряване на сърдечната функция ехокардиографски, намаляване на бета-нatriуретичния пептид, намаляване на нуждата от диуретици, подобряване на функционалния клас, намаляване на хоспитализациите и дори намаляване на CRP след компенсиране на желязния дефицит и лечение с еритропоетин при болни с ХБН и сърдечна недостатъчност [38,351,325,319,196,171].

Плазменият хемоглобин е независим предиктор за преживяемостта на пациенти със сърдечна недостатъчност [351, 204]. При 64% от пациентите със сърдечна недостатъчност се установява някаква степен на бъбречна недостатъчност и повечето от тях имат по-нисък хемоглобин от 12 g/dl. При сърдечна недостатъчност се развива исхемична хипоксия. Това води до нарастване на хипоксия индуцируемия фактор (HIF-1) и до стимулиране на редица хипоксия-зависими гени като тези регулиращи еритропоетина, съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF) и глюкозния транспортер 1 (GLUT1). Стимулацията на тези гени води до нарастване на капиляризацията или ангиогенезата и клетъчната пролиферация. Персистиращата тъканна хипоксия стимулира растежни фактори като IGF-2, TGF- β 1 и др. Като резултат на това се стига до продукция на екстрацелуларен матрикс, загуба на функционален интегритет на

засегнатите органи. Възпалителни клетки като CD4 и макрофаги, разполагайки се в интерстициума предизвикват не само перигломерулна фиброза, периваскуларни и перитубулни лезии, но и увреждане на тубулните клетки. Увредените клетки от оксидативния стрес произвеждат про-инфламаторни медиатори и процеса се самоподдържа. RAAS системата се активира като се отделя ангиотензин 2, алдостерон и растежни фактори. Това предизвиква активиране на извънклетъчния матрикс и разрастване на колаген и фибронектин. Ангиотензин 2 регулира и локалната алдостероновата функционална система в миоцитите, която играе важна роля в развитието на сърдечната и бъбречната фиброза. Стимулирането на супрааортните и паравентрикулните ядра води до отделяне на аргинин вазопресин [52].

Високата честота на анемичния синдром при болни със сърдечна недостатъчност е добре представена от проучването OPTIMISE-HF (Organized Program to Initiate Patients with Lifesaving Treatment in Hospitalized With Heart Failure). При проучените близо 50 000 пациенти със сърдечна недостатъчност при около 51% е установен хемоглобин под 12 g/dl. и при 25% хемоглобин между 7 и 10,7 g/dl. Пациентите със сърдечна недостатъчност и анемия са имали по-висока смъртност и по-дълъг болничен престой. Приема се, че анемията е маркер на прогресията на сърдечната и бъбречната недостатъчност и истински медиатор на кардиореналния синдром [351]. Повечето автори са на мнение, че патогенетичният механизъм отговорен за анемията при сърдечна недостатъчност е невъзможността да се отговори на еритропоетина в резултат на хроничното възпаление [233, 204, 236, 319].

Постепенната корекция на анемията подобрява качеството на живот, забавя прогресията на бъбречната недостатъчност и намалява смъртността [196, 73, 228]. Агресивната корекция е свързана с редица странични ефекти [302, 305].

Анемията може да бъде причина за застойна сърдечна недостатъчност и хронична бъбречна недостатъчност, но може да бъде и предизвикана от тях [319]. Kim JR et al намират корелация между налягането на лявокамерно пълнене и степента на анемията. Необходимо е своевременно започване на лечението на анемията с железен препарат и еритропоедин.

2.6. Използване на образните методи за оценка на бъбреците, сърцето и съдовете

Трябва да отбележим, че използването на образни методи е насочено в по-голяма степен за оценка на кардиоваскуларния риск, като оценката на хемодинамичния риск при кардиоренален синдром е сравнително малко проучван.

2.6.1. Компютърна томография

Компютърната томография е чувствителен метод за установяването на съдови калцификати, но с нея не могат да се разграничат интималните от характерните за бъбречната недостатъчност калцификати в медията. Методът е с големи възможности за изследване на съдовете и сърцето, но пациентите се натоварват лъчево, а тези с бъбречни заболявания и особено с бъбречна недостатъчност имат значително по-голям риск от контрастиндуцирана нефропатия [75]. При някои дори се стига до развитието на остра бъбречна недостатъчност с всички последствия.

2.6.2. Магнитен резонанс

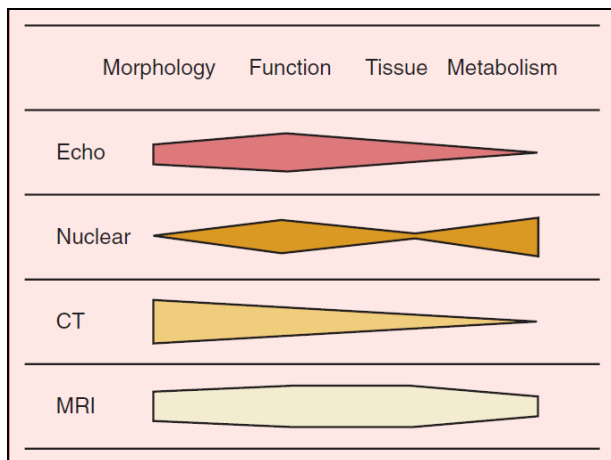
Има някои предимства, че може по-добре да се оцени органната функция и дори да се направят заключения за метаболизма в изследвания орган. Все пак има известни ограничения при използване на контрастните

материи в условията на бъбречна недостатъчност. Развитието на технологията напоследък дава възможност да се изследва бъбречния кръвоток без контрастна материя, дори и при болни в критично състояние посредством т.нар. Cine Phase Contrast – MRI. Методът дава възможност доста точно да измери потока кръв през бъбречната артерия в рамките на един сърдечен цикъл и по-добре да се оцени хемодинамиката. Пред MRI метода се отварят нови хоризонти с използване на микропартикули и дори елементи от нанотехнологиите [75].

2.6.3. Нуклеарни методи

Те имат преди всичко предимства по отношение изследване на метаболизма на подлежащите органи, а когато се съчетаят с компютърна томография възможностите им се разширяват значително [75].

Многообещаващи са изобразителните методи, които навлизат напоследък и са все още в процес на изпитване, основани на инфрачервена флуоресценция и биолуминесценция на антитела, рецептори и молекули. Те могат да изобразят съвсем начални промени на органите и да доловят усложнения преди всякаква клинична изява [75].



Фигура 9. *Относителни предимства на неинвазивните методи на изобразяване. Сравнителната таблица по Braunwald.*

Можем да кажем, че новите изобразяващи методи са насочени също предимно към усъвършенстване на възможностите за установяване на тъканните промени и метаболитните им нарушения и по-малко за изследване на хемодинамичните нарушения. Доплер ехографските техники бързо се усъвършенствуват в последните години и със своята относително ниска цена, безвредност и достъпност имат редица предимства по отношение изследването на хемодинамиката.

2.7. Възможности на ехографските методи за изследване на бъбреците, сърцето и съдовете при бъбречна увреда и бъбречна недостатъчност.

2.7.1. Изследване на бъбреците

Въпреки значителното развитие на технологията информацията, която дава сивата скала при сонографското изследване не се е променила съществено от седемдесетте години до днес. Само основна анатомична информация може да се получи с нея. Понякога находката при изследване с gray-scale е нормална въпреки тежката ренална дисфункция. Редица публикации в последното десетилетие показват потенциала на Доплеровата сонография за подобряване оценката на реналната дисфункция. Доплеровият резистивен индекс RI е параметър, който успешно се използва за преценка на промените в бъбречния кръвоток и връзката му с определени бъбречни заболявания. Първоначалният скептицизъм бе преодолян с по-доброто разбиране на връзката между патофизиологичните механизми, предизвикващи промените и компенсаторните механизми, които се включват. Тези промени лесно могат да се проследяват във времето. Изследването в доплеров режим, т.н. Доплер ехография, Постоянен доплер (Continuous Wave Doppler), Пулсов

Доплер (Pulsed Wave Doppler), цветно доплерово изобразяване (Color Flow Doppler), мощностния доплеров метод (Power Doppler) дават много добри възможности за изследване на бъбреците. В много случаи е възможно да се намалят или да се избегнат инвазивни изследвания [7,11,21].

Непрекъснатия Доплер се използва повече в кардиологията и предимството му е, че с него могат да се измерват високи скорости, а такива са предимно при стенотичните сърдечни пороци. Недостатъкът му е че се мери скоростта по цялото протежение. При пулсовия Доплер се мери скоростта от определен участък, но при високи скорости влиза в сила т.нар. Niquist ограничение. При цветния Доплер се получава растер от множество пробни обеми и информацията от кръвотока се обработва така, че кръвта движеща се към трансдюсера се оцветява в червено, а тази която се отдалечава – в синьо. Мощният Доплер за разлика от стандартното цветно изображение не оценява скоростта и динамиката на потоците, а визуализира съдовете подобно на ангиогиограма, информирайки за кръвоснабдяването на определени зони и разположението на кръвоносните съдове в норма и патология [7,11,21,22,28,34,35,37,75,117,216].

Освен за качествена оценка, спектралната Доплерова крива дава възможност и за определяне на различни количествени параметри. Тъй като с измерването на скоростите се дава относително реална представа за патологичните промени на кръвотока, съотношението на систолните и диастолните им стойности определят различни индекси. За оценка на съдовия импеданс се използват индексът на Pourcelot - индекс на резистентност (resistive index, RI) и индексът на Gosling – пулсов индекс (pulsatility index, PI). Пулсативният, резистентният индекс и времето на систолната акцелерация се приемат за най-надеждни и полезни за съдовата патология. При индекса на резистентност $RI = (V_{max} - V_{min}) / V_{max}$ се използват максималната систолна и крайната диастолна скорост за

приблизително изчисление на периферното съдово съпротивление. За артерии с голямо съдово съпротивление, като периферните артерии той е над 0,75, а за паренхиматозните артерии под 0,75. Пулсативния индекс (PI) на Gosling дава информация за пулсовата характеристика на артерията. Той отразява степента на вариабилност на максималната скорост на кръвния ток през различните фази на сърдечния цикъл. Пулсативният индекс до голяма степен зависи от периферната съдова резистентност. Той се изчислява по формулата $(V_{max}-V_{min})/V_{mean}$. Понастоящем предпочитаният за клиничната дейност индекс е RI. Той не зависи така силно от ъгъла на инсонация и това е особено важно за абдоминалните съдове, които се изобразяват по-трудно и само в определени срезни повърхности. При ниска периферна резистентност неговите стойности ще намаляват, а при висока ще се увеличават. Така този параметър може да се използва за оценка и проследяване на дифузни паренхимни процеси при бъбреците. Интерлобарните артерии са с ниска скорост и се изследват при ниска PRF и най-ниският степенен филтър. Интерлобарните артерии се предпочитат, заради стабилните параметри получавани при тяхното изследване.

С цветен доплер или с мощностен доплер при пробен обем 2 mm могат добре да се изобразят аркуатните артерии (определящи кортикомедуларното свързване) и интерлобарните артерии (непосредствено до пирамидите). Необходимо е да се получат 3 до 5 възпроизведими спектрални криви и да се вземе средната стойност на RI за всеки бъбрек. Редица студии показват за нормална средната стойност на RI около 0,60. (0,64 плюс-минус 0,05). Повечето проучвания посочват 0,70 като горна граница на нормален RI при възрастни. Като нормален феномен на намаляващ с възрастта съдов комплайанс се приема нарастването на резистивният индекс, като рядко при хора в напреднала възраст без бъбречна недостатъчност може да надхвърли 0,70 [7, 11, 211].

След определен момент повечето хронични бъбречни заболявания прогресират до терминална бъбречна недостатъчност независимо от началните лезии [76]. Въпреки, че темповете на прогресия са много вариабилни, предсказването на тази прогресия е от голямо значение за болния и неговият лекар. Установено е, че локалното бъбречно засягане оценено като тип и степен на бъбречна болест и системните атеросклеротични съдови промени са независими предиктори на бъбречния резистивен индекс. Okuga et al изследват 112 пациенти с артериална хипертония и ги проследяват 12 месеца. Пациентите са разделени на две групи – с резистивен индекс по-малък от 0,70 и по-голям от 0,70. Установява се, че резистивният индекс е надежден маркер предсказващ бъдещо влошаване на бъбречната функция. Това подсилва резултатите от ранните проучвания, които докладваха за строга корелация между бъбречната функция и ултразвуковия резистивен индекс, но при които не беше вземан под внимание системния атеросклеротичен товар.

Освен това доплеровият анализ на бъбречните съдове бе имперично прилаган за характеристика на редица бъбречни заболявания, докато попълно се разгадаят факторите влияещи на формата на спектралната крива (съдов комплайнс, съдова резистентност и сърдечна честота) [168]. В миналото понятията „резистивен индекс” и „бъбречна съдова резистентност” се използваша като взаимозаменяеми, въпреки, че понякога предизвикваха известно объркване [78].

В серия ин витро експериментни проведени в Мичиганския университет се потвърди важността на съдовия комплайнс в анализа на резистивния индекс. Комплайнса е степента на промяна на обема на съда в зависимост от налягането. Визуално това може да се манифестира с наблюдението на пулсираща артерия. Резистивният индекс зависи от съдовия комплайнс и резистентност, като става почти независим от съдовата резистентност ако съдовият комплайнс клони към нула [78].

В серия експерименти проведени в Albany Medical College с *ex vivo* перфузирани бъбреци на заек се доказва връзката между RI и променяната с фармакологични средства бъбречна съдова резистентност. Същата група провежда експерименти като изследва RI при промяна в налягането в легенчето след притискане на уретера. Подобни резултати получава и Claudon et al. оценявайки бъбречния кръвоток на прасета с контрастно усилена хармонична сонография след предизвикана остра уретерална обструкция.

Тези експерименти и много други проучвания, които разглеждат комплексното взаимодействие между бъбречната съдова резистентност и комплайнс обясняват първоначалните неудачи при използването на интратреналната доплерова сонография. От друга страна важноста на съдовия комплайнс ни помага да обясним настоящите окуражаващи изследвания за използването на доплеровата сонография при оценката на крайните органи промени при пациенти с хипертония и артериосклероза.

Но данните от експерименталните проучвания не могат механично да се пренасят за хора, поради факта, че при тяхното изпълнение няма как напълно да се запазят авторегулаторните бъбречни системи [147].

Интратреналната доплерова спектрална крива е резултат от взаимодействието на различни фактори и ако се познават те и се разглеждат комплексно тя може да бъде добро средство за оценка и проследяване на бъбречната дисфункция.

В началото на деветдесетте години няколко проучвания установиха връзката на нарастването на RI с уретералната обструкция. Първоначално се смяташе, че причината е механична и че вазоконстрикцията свързана с повишеното налягане в пиелокаликсната система е отговорна за това. По-късните изследвания показаха, че комплексни взаимовръзки между активирани ренин-ангиотензинова, каликреин-кининова и

простагландин-тромбоксанова системи са отговорни за силата на постобструктивната бъбречна вазоконстрикция [213].

Първоначалните проучвания на Platt и сътр. показваха връзка между биопсично доказаните съдови и интерстициални промени и нарастването на RI. Това не се потвърди от проучванията на Moesbeck и сътр. McDermott и сътр., както и от други изследователи.

През 2005 г. в АЖД е публикувано проучване от японски колектив върху 33 пациенти проследени хистологично и доплер-ехографски в продължение на повече от пет години и е установена зависимост между хистологичната находка, артериолосклеротичните промени, резистивният индекс и темпа на влошаване на бъбречната функция. Явно от значение е и дизайна на проучването.

Platt и сътрудници в проспективно проучване на 34 пациенти с лупусен нефрит доказаха, че нарастването на RI дори и при пациенти с нормална бъбречна функция предсказва влошаването и.

Големите рискови фактори, които предсказват прогресията на бъбречните заболявания са артериалната хипертония, протеинурията, тютюнопушенето и базовата бъбречна функция [164, 81]. В публикация от 2011 г Tatsuo Kawai и сътр. проследяват с амбулаторно мониториране артериалното налягане на 194 пациенти и установяват, че тези с ранно сутрешно покачване на артериалното налягане при нормално по време на сън имат повишен резистивен индекс на бъбречните артерии и по-голям риск от прогресия на атеросклеротичните промени.

В допълнение към тези установени рискови фактори покачването на резистивният индекс би могъл да предскаже бъдещата прогресия на бъбречното заболяване [256, 244, 313, 300, 98, 99, 170, 227, 113, 176]. Според Радемаркер резистивен индекс по-голям от 0,80 може да бъде независим рисков фактор за прогресия на бъбречно заболяване и смърт при

пациенти страдащи от хронично бъбречно заболяване даже когато се ажустира за артериална хипертония, бъбречна функция и протеинурия.

През 2009 г. Parolini et al. докладват резултатите от 6 годишно проспективно проучване върху 177 пациенти с хронични бъбречни заболявания. Пациентите са разделени на четири групи в зависимост от началния RI и eGFR. Пациентите с начален RI по-голям от 0,70 показват лоша прогноза независимо от началния eGFR. Това изследване потвърждава изследването на Platt et al. при болни с лупусна нефропатия, че нарастването на RI може да бъде маркер за съдовоинтерстициално засягане, което може да предшества клиничните белези на ренална дисфункция. При пациенти с RI по-голям от 0,80 серумния креатинин от началото е бил повишен и показва удвояване в рамките на 2 до 4 г. Не се установява зависимост между RI и хистологичната находка. В заключение може да се каже, че RI по-голям от 0,70 предсказва влошаване на бъбречната функция. Подобни резултати докладват и Кее и сътр.

Настоящото нежелание да се използва ултразвуковия резистивен индекс като прогностичен маркер е отчасти резултат от ограниченото ни разбиране за физиологичните фактори от които той зависи.

Люшкането от първоначален ентузиазъм до скептицизъм се открива и в серията статии, изучаващи ролята на доплеровата сонография в проследяване на еволюцията на бъбречния трансплантат. Първоначално се приема, че нарастването на RI е специфично за отхвърляне. Множество проучвания след това документират ниската специфичност на нарастването на RI. Със серия статии Perella et al. доказват че чувствителността и специфичността нарастват от 43% на 67% ако прага на RI е 0,90. Въпреки, че анализа на RI няма потенциал да диференцира причината за дисфункцията на бъбречния трансплантат (остра тубуларна некроза, отхвърляне или имunosупресивна токсичност) неговото използване е много полезно да идентифицира съдовите компликации.

Интересен е факта, че при бъбречно-трансплантирани пациенти нарастването на RI се асоциира с кардиоваскуларните рискови фактори и с маркерите на системна атеросклеротична болест, а не толкова с функцията на трансплантата [147]. Резистивният индекс на трансплантата съответствува на възрастта на реципиента, а не на възрастта на бъбрека [176, 177, 266].

Важен е въпроса какво става със съдовете на бъбречния алографт, които вече са изложени на рисковите фактори характерни за реципиента. В литературата няма достатъчно документирани данни за тези процеси при бъбречно трансплантирани. Има съобщения за засягане на съдовете при трансплантация на сърце. До въвеждането на високоефективната циклоспоринова имunosупресия, главното ограничение за дългосрочното преживяване на сърдечните алографти е развитието на акцелерирана форма на артериална хиперпластична болест. За предпочитане е терминът артериосклероза (втвърдяване на артериите) повече от термина атеросклероза (кашаво втвърдяване) за описване на този процес, поради непостоянната връзка с липидите. Тази форма на артериално заболяване често представлява диагностично предизвикателство. Пациентите често нямат типична стенокардна симптоматика, поради прекъсването и денервацията на сърцето след трансплантацията. Графтното коронарно заболяване е концентрично и дифузно, като засяга не само проксималните епикардиални съдове, но също навлиза и в по-малките интрамиокардни клонове. Поради тази причина ангиограмата, добре визуализираща фокалната и ексцентрична стеноза често недооценява степента на трансплантационната артериосклероза. Наблюдението и проследяването на пациенти трансплантирани по повод идиопатична кардиомиопатия показва, че патофизиологията на тази форма на артериосклероза се различава от обичайната атеросклероза. Селективното засягане на присадените съдове с оскъдно засягане на нативните артерии предполага,

че акцелелираната артериопатия не е само резултат на имunosупресивната терапия или други системни фактори на трансплантирания пациент. По-скоро тези разлики предполагат, че имунологичните разлики между реципиента и присадените съдове може да участват в патогенезата на това заболяване. Има вече достатъчно доказателства в тази насока. Приема се, че ендотелните клетки в трансплантираните коронарни артерии експресират антигени на тъканна съвместимост, които могат да предизвикат алогенен имунен отговор от Т-клетките на гостоприемника. Обобщените данни показват, че графтната артериосклероза представлява необикновен случай на имунологично отключена артериална хиперплазия, проявяваща се в случая дори без наличието на други рискови фактори. Разбира се нещата при бъбречно трансплантирани са доста по-сложни, защото съдовете на трансплантата са изложени на доста комплексни рискови фактори, някои от които са действали само по времето на бъбречната недостатъчност, но са нанесли общи поражения с дълготраен ефект, а други като например артериалната хипертония продължават да действат и след това. Бъдещи разработки вероятно ще внесат повече яснота в този изключително сложен феномен от който зависи до голяма степен функцията не само на трансплантирания орган, но и бъдещето на пациента. При бъбречно трансплантирани пациенти ригидността на аортата значително се увеличава независимо от нивото на кръвното налягане. При трансплантирани болни от жив донор, изглежда бъбречната функция на получателя зависи значително от артериалната ригидност на дарителя. Смята се, че значение за това има нарушената авторегулация на трансплантата [176].

Тези предположения може би не трябва директно да се екстраполират за пациенти с СКД. За разлика от реципиентите на бъбречен трансплантат и хипертензивните пациенти с незасегната бъбречна функция, пациентите с СКД се представят със широк спектър от бъбречни патологични лезии.

При тези пациенти, може би бъбречният резистивен индекс е в по-голямата си степен органо-специфичен маркер на локално бъбречно увреждане, отколкото при трансплантирани реципиенти или при хипертензивни пациенти с интактна бъбречна функция.

2.7.2. Изследване на сърцето

През 1982 г Kitabatake и сътр. въвеждат трансмитралния доплеров кръвоток за оценка на диастолната функция на лявата камера. В последните две десетилетия този метод се утвърди като основен в клиничната практика за неинвазивно определяне на типа на левокамерното диастолно пълнене, въпреки недостатъците му, свързани със зависимостта от преднатоварването и сърдечната честота. За регистриране на скоростите на митралния кръвоток се използва пулсов доплер с пробен обем при върха на митралните платна, където скоростта е най-висока от 4-кухинен апикален образ.

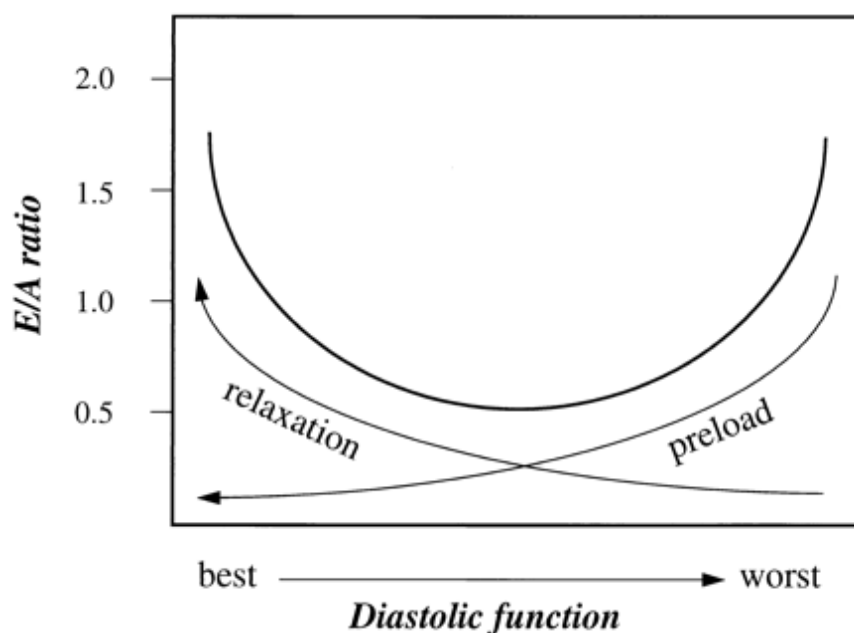
За оценка на левокамерната диастолна функция се използват следните Доплер-ехокардиографски показатели на трансмитралния кръвоток – пикова скорост в ранната диастола E, максимална скорост в късната диастола A, отношение E/A, време на децелерация на ранното диастолно пълнене и време на изоволуметрична релаксация. Пиковите митрални E и A скорости са свързани главно с трансмитралния градиент на налягане след отварянето на митралната клапа. По време на миокардната релаксация левокамерното налягане намалява бързо и става по-ниско от лявопредсърдното. Това води до отваряне на митралната клапа и бързо ранно пълнене (вълната E) Налягането в лявата камера се увеличава до степен, надвишаващо това в лявото предсърдие с резултат формиране на обратен градиент на налягане в средата на диастолата и децелерация на трансмитралната E-вълна.

На практика се идентифицират два абнормни профила на митрален кръвоток със специфични типове левокамерна диастолна дисфункция и различни налягания на левокамерно пълнене. Първият е с намалена скорост на митралния кръвоток в ранната диастола E, повишена или нормална скорост при предсърдната контракция A (намалено E/A отношение, обикновено под 1), удължено време на децелерация на ранното пълнене и удължено време на изоволуметрична релаксация. Характерен е за нарушена (забавена, удължена) камерна релаксация. Той отразява по-бавното намаляване на левокамерното налягане при отваряне на митралната клапа и обикновено е свързан с нормално или почти нормално левопредсърдно налягане.

Вторият Доплер-модел на митрален кръвоток, наречен рестриктивен се характеризира с повишена пикова скорост и редуцирано време на децелерация на ранното пълнене E, намалена скорост при предсърдната контракция A, повишено E/A отношение повече от 2 и скъсено или нормално време на изоволуметрична релаксация. Той е резултат на значително намалена левокамерна разтежимост (комплайанс) и е налице при повишено левопредсърдно налягане. Намаленият камерен комплаанс води до значително повишение на диастолното налягане при относително малко увеличение на диастолния обем на камерата с последващ белодробен или периферен венозен застой [8,35,75,216].

Освен тези два добре дефинирани модела на левокамерно пълнене е описан и трети абнормен профил на митрален кръвоток наречен псевдонормален, при който е налице диастолна дисфункция въпреки нормалното отношение E/A. Тъй като абнормната релаксация и намаления комплаанс на ЛК имат противоположни ефекти върху лявокамерното пълнене, повишеното левопредсърдно налягане нормализира трансмитралния градиент и скоростта на ранната диастола въпреки нарушената релаксация. Вследствие на това трансмитралният образ на

забавена релаксация изглежда нормален (E/A е по-голям от 1), докато всъщност е псевдонормален (**Фигура 10**). При такива пациенти е установено повишено пулмокапилярно налягане, за което не може да се съди от Доплер-митралния кръвоток. Един от методите за демаскиране на образа с нарушена релаксация е чрез понижаване на венозния кръвоток и преднатоварването с методите на Валсалва или интравенозен нитроглицерин, но те не са достатъчно надеждни [172,8,35,75,216,324].



Фигура 10. Параболична крива представяща промените на отношението E/A по време на преминаването от нормална диастолна функция до тежка дисфункция. Ефекта на преднатоварването и релаксацията. По Garsia et al.

Друг Доплер ехокардиографски метод за оценка на диастолната функция, който не се влияе от преднатоварването е анализ на спектралната крива на белодробно-венозния кръвоток. Продължителността и максималната скорост на ретроградния диастолен кръвоток е свързана с левокамерния комплайанс и предсърдната систолна функция. Коректна

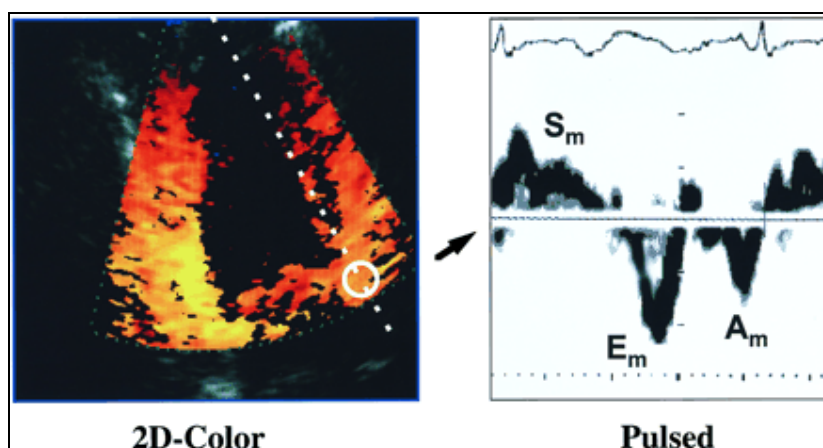
оценка на диастолната функция на всички пациенти с този метод не е възможна, поради трудности на самото изследване с трансторакален достъп [15,18,75,114]. Това е наложило развитието на нови методики. За тази цел като точни методи се очертават определянето на скоростта на пропация на кръвотока в ЛК чрез Color M-mode Doppler [18,75,315,316] и скоростта на митралния анулус чрез Tissue Doppler Imaging (TDI) ЕхоКГ [15,18,75,114].

През 1989 г. Isaaz и съавтори регистрира скоростите на движение на задната стена на лявата камера с пулсов доплер. През 1994 г. Sutherland и съавтори и Yamazaki и съавтори въвеждат цветно кодираната тъканна Доплер ехография. При традиционната Доплер ехография се отчита движещата кръв, която се разпознава по това, че отразения сигнал е с висока скорост и слаб интензитет, докато сигналите от миокардните стени са с ниска скорост и силен интензитет. При цветната тъканна доплер ехокардиография движенията на миокарда се кодират в обичайната цветова схема, позната ни от цветния доплер на кръвотока [27].

Пулсовата тъканна доплер ехокардиография е един от най-полезните мощни видове тъканен доплер. Предимството и е че дава детайлна информация за движенията на миокарда, а недостатъкът и е, че в един момент се изследва само една точка (пробен обем) [27,57].

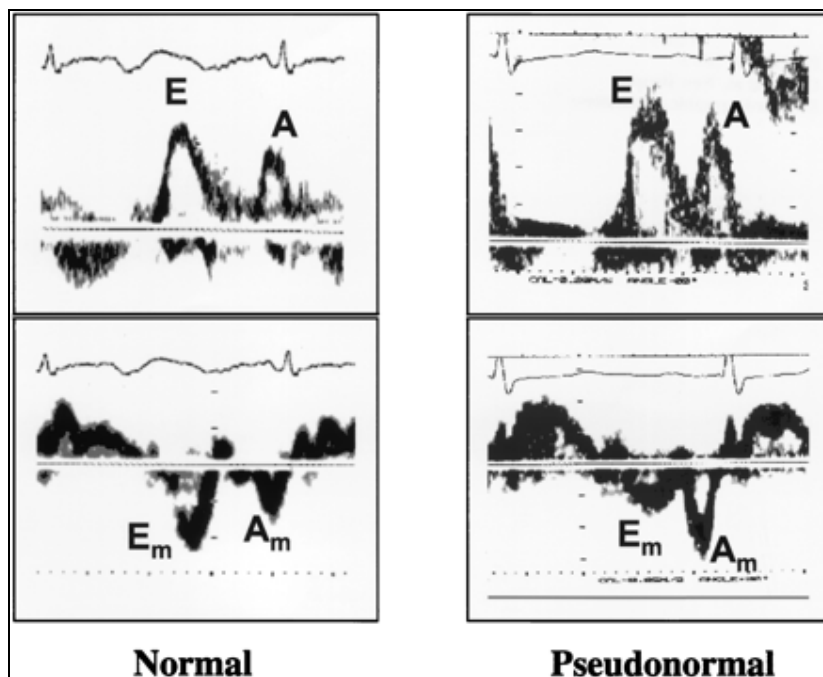
За оценка на глобалната левокамерна функция пробният обем се локализира върху митралния клапен пръстен, а за оценка на регионалната функция – върху съответния сегмент. От апикален четирикухинен срез се регистрират скоростите от латералната и септалната страна на митралния клапен пръстен. Предпочита се измерването да стане откъм латералната страна, тъй като движенията на дясната камера могат да се отразят на движенията на септума. Нормалната пулсова крива при тъканния доплер има две систолни и три диастолни вълни. В началото на систолата има един пик следван от основната систолна контракция, обозначававана с Sm.

При диастолата има три вълни – първата е през фазата на изоволуметричната релаксация и се обозначава с IVR . Обикновено в патологични състояния в тази фаза се регистрира не нормално удължаване, а парадоксално скъсяване [130]. Следват E_m вълната при ранното (early), бързо пълнене на лявата камера и A_m вълната от донапълването на лявата камера от предсърдното съкращение. Диастолната функция обикновено се оценява по E_m вълната – колкото тя е по-ниска, толкова диастолната функция е по-увредена (**Фигура 11**) [18,64,75,226].



Фигура 11. Тъканен Доплер показващ пласирането на пробния обем в областта на митралният клапен анулус и систолното му движение S_m ранното диастолно движение E_m и късното диастолно движение A_m .

Тъканната доплер ехокардиография позволява да се разграничи нормалния от псевдонормалния трансмитрален кръвоток – при първия E_m е непроменена (обикновено над 0,07-0,08 m/sec) а при втория е намалена под тези стойности (**Фигура 12**).



Фигура 12. Разграничаването на нормален от псевдонормален трансмитрален кръвоток с помощта на тъканен Доплер. Високата E вълна при псевдонормален кръвоток съответствува на ниска E_m при изследване движението на митралния клапен анулус с тъканен Доплер.

Тъй като максималната скорост E на митралния кръвоток е зависима преди всичко от преднатоварването, а E_m корелира главно с релаксацията на лявата камера, то отношението E/E_m отразява до голяма степен диастолното налягане на пълнене. Стойности над 15 са високоспецифични за повишено лявопредсърдно налягане, докато стойности под 8 показват нормално налягане на пълнене. Гранична стойност е 10 [60, 61, 62, 63, 310, 343,226].

Диастолната дисфункция се характеризира със засягане на лявокамерната релаксация и комплайанс, последвани от нарастване на пълнещото налягане в по-напредналите стадии. Този феномен обикновено е отговорен за проявите на сърдечна недостатъчност в по-напредналите случаи [172,57]. Малки студии включващи преддиализни, диализни и

посттрансплантационни пациенти отбелязват засягане на диастолната функция в 50 до 65 %. Въпреки, че се установяват промени в лявокамерното пълнещо налягане, неговото прогностично значение не е много ясно. Доплер параметрите получени чрез измерване на трансмитралния кръвоток са зависими от преднатоварването и често дават фалшиво негативни резултати (псевдонормализацията на митралния кръвоток, който се диагностицира като нормален) [54, 55, 349, 153, 243, 93].

В последните години тъканния Доплер на митралния анулус или на миокардната стена се наложи като важен метод за оценка и проследяване на сегментната и глобална диастолна функция. Определените чрез тъканен Доплер E_m и A_m са независими от преднатоварването и без сигнификантни вариации след хемодиализните процедури [130,131]. E_m се използва за диференциация на псевдонормализацията от действително нормалния трансмитрален кръвоток. Двегодишно проспективно проучване в Австралия върху 129 пациенти с end stage СКД (без прояви на исхемия при стрес ехокардиография) показва, че E_m е независим прогностичен параметър [64,260]. Подобни резултати получават и други автори [259, 260, 261, 231, 232, 108, 289, 290, 328, 121, 122].

Отношението между ранната диастолна на митралния кръвоток E и E_m се оказва най-добрия предиктор на повишеното лявовентрикулно пълнещо налягане в сравнение с различни ехокардиографски показатели и теледиастолното налягане (измерено с катетър) използвайки септалното E_m или средното между септалното и латералното E_m . Това съотношение E/E_m дава възможност рано да се долови диастолната дисфункция, характеризираща са с покачено интравентрикулно налягане. Измерването на лявовентрикулното пълнещо налягане даде възможност да се определи и неговата прогностична стойност в две проучвания при пациенти с СКД [60,290].

Перикардните изливи са честа находка при пациенти с напреднала ХБН [50]. Уремичния перикардит обичайно се представя с гръдна болка, която може да заблуди за исхемичен инцидент, фебрилитет, левкоцитоза и перикардно триене. Набъбналите шийни вени, парадоксалния пулс, характерната поза на пациента, електрическият алтернанс на ЕКГ могат да насочат за провеждане на ехокардиография по спешност с оглед установяване на сърдечна тампонада. Ехокардиографската находка на перикардната тампонада е твърде характерна – компримиране на дясната камера и дясното предсърдие в диастола и при дълбок инспириум.

Честа находка при напреднала бъбречна недостатъчност са митралната и аортна склероза и калциноза. Засягането на митралната клапа се среща в 36%, а на аортната в 28%. Митралната ануларна калцификация обичайно започва откъм миокардната страна в близост до основата на задното митрално платно. По-рядко се засяга и предното митрално платно. Най-често засягането на митралната клапа води до митрална недостатъчност и много рядко до митрална стеноза [333]. Друга обичайна ехокардиографска находка при ануларна калциноза е дилатацията на лявото предсърдие. Аортната клапна калциноза води най-често до аортна стеноза, която бързо напредва при терминална бъбречна недостатъчност [49, 125]. При болни на хемодиализа над 65 г. аортната стеноза достига до 55% в сравнение с общата популация, при която е около 28%. Хиперфосфатемията е главен предиктор за развитието на клапна калциноза [67]. Срещат се и метастатични калцификати в сърцето. Отлагането на калций в миокарда е свързано със значително нарастване на честота на сърдечните аритмии, коронарните инциденти и внезапната сърдечна смърт.

Както се знае клиничната манифестация на сърдечна недостатъчност е независим предиктор на повишена смъртност, но различаването и дефинирането на подчинените и причини може значително да подобри терапевтичното поведение [240,198,199].

Кардиомиопатията при хемодиализни пациенти се представя с критична обструкция на коронарните артерии, редукция на коронарния резерв, микроваскуларни промени и лявовентрикулни морфо-функционални промени в отговор на повишеното натоварване от налягане и обем [237, 238, 239]. При отсъствие на интервенции редуциращи лявокамерното обременяване адаптацията на камерите дава старт на нарастване на клетъчната смърт и миокардната фиброза. От своя страна те водят до намаляване на капилярната плътност, диастолна дисфункция, увреждане на проводната система, дилатация и последваща по-голяма миокардна хипертрофия. Тези феномени са свързани с повишаване на електрическата нестабилност и нарастване на инцидентите на внезапна сърдечна смърт. Мониторирането на лявокамерната мускулна маса е от голямо значение за определяне на прогнозата и успеха от терапевтичното повлияване. Прогресията на хипертрофията има независимо значение за прогнозата на сърдечносъдовият риск от базалното ниво [240,82,258]. Нарастването с 1g/m² на месец може да увеличи риска с 62% от фатални и нефатални сърдечносъдови инциденти [122,356]. Тези и други проучвания показват важността от ехокардиографското проследяване на пациентите с ХБН.

В проучването HOPE се намира добра корелация между уринарната екскреция на албумин, лявокамерната хипертрофия и петгодишната преживяемост на пациентите.

В Канадско проучване Parfrey и сътр. върху 432 пациенти започнали хемодиализно лечение само 16% имат нормална ехокардиограма. В това проучване се посочва, че при пациентите с ХБН преобладава лявокамерната хипертрофия, която предсказва неблагоприятна прогноза и затова трябва да бъде прицел на сериозно терапевтично въздействие. Лявокамерната хипертрофия нараства с намаляване на гломерулната филтрация. При пациентите с гломерулна филтрация над 30 ml/min ЛКХ

имат около 30%. При започване на заместващо лечение тя достига до 70% и при пациентите на регулярно диализно лечение е вече до 90%. Тя е по-честа при възрастни и диабетици. Според Silberberg и сътр. за лявокамерна хипертрофия се приема когато лявокамерната мускулна маса е над 125 g/m², а според Parfrey и сътр., използвайки параметрите на Framingham study - 132 g/ m² за мъжете и 100 /m² за жени. Въпреки тези различия, проучванията посочват сходни резултати. Както се знае пациентите на хемодиализа имат големи вариации на телесното тегло в резултат на волемиа или нарушения в хранителния режим. Методът базиран на височината се предпочита за изчислението на индекса защото има малко по-голяма предсказваща сила за сърдечно съдовата смъртност, отколкото методът чрез телесната повърхност [355, 356, 100].

Трябва де се знае времето през което е извършена ехокардиограмата. Ако тя е извършена веднага след диализата може да се забележи леко намаляване на диастолния диаметър и леко увеличаване на дебелината на стените на лявата камера като резултат от преразпределението на течности при ултрафилтрацията. Понякога може да се наблюдава лявокамерна дилатация и ексцентрична хипертрофия веднага преди диализата и в края на сесията тя да премине в концентрична. Важно е ехокардиографското изследване да се прави в междудиализния период (12 до 18 часа след диализна процедура), за да се минимизира този ефект [237, 238, 109].

Друго интересно проучване показва, че след едногодишно диализно лечение се стига до известно намаляване на LMI, подобряване на систолната функция, както и намаляване на вероятността от развитие на сърдечна недостатъчност, но това не води до намаляване на исхемичните събития и смъртността [121].

London и сътр. показват, че интензивното лечение на рисковите фактори за лявокамерна хипертрофия намалява LMI и редуцира сърдечносъдовата смъртност, но това е интервенционно проучване, а не

обсервационно, което по-добре би отразило реалната ситуация в клиничната практика.

Чернокожите по-често развиват ЛКХ, систолна и диастолна дисфункция от останалата популация. Навременното диагностициране и включване на АСЕ-инхибитори или ангиотензин рецепторни блокери могат да намалят сърдечносъдовия риск [45].

Mitnefes и сътр. изследват деца с бъбречна недостатъчност. Те установяват, че даже при начална до умерена бъбречна недостатъчност диастолната функция е сигнификантно засегната. По тежката диастолна дисфункция е свързана с лявокамерна хипертрофия. Подобни резултати демонстрират и Atalay и сътр.

Agarwal и сътр. изследват 30 пациенти с лека до умерена ХБН, 30 пациенти с тежка ХБН и 30 здрави контроли. Те установяват сигнификантно намаляване на фракцията на изтласкване при пациентите с лека до умерена ХБН (58,1 plus/minus 6,9%) и при тези с тежка ХБН (55,4 plus/minus 9,8%) в сравнение със здравите контроли (63,7 plus/minus 5,1%). Диастолната функция я изследват чрез трансмитралния кръвоток. Е/А съотношението е средно 0,92 при пациентите с лека до умерена ХБН, 0,96 при пациентите с тежка ХБН, което е сигнификантно различно от здравите контроли -1,4. 53,6% от пациентите с тежка ХБН и 66,6% от пациентите с лека до умерена ХБН имат диастолна дисфункция. От пациентите с диастолна дисфункция от двете групи ЛКХ имат съответно 53,2% от пациентите с тежка ХБН и 30% от тези с лека до умерена ХБН. Както се вижда в това проучване има привидно несъответствие, което явно се дължи на неотчетения „псевдонормален“ трансмитрален кръвоток при някои пациенти с тежка ХБН в резултат на компенсиращото повишено пълнещо налягане на лявата камера. За преодоляване на тази слабост при изследването на диастолната функция е добре да се използват и други методи, най-вече тъканната Доплер ехокардиография.

Gulel et al изследват 31 пациенти на хемодиализа с тъканен доплер като пласират пробния обем във вътрешната половина на лявокамерния миокард на септума, латералната, долната и предната стена. Установяват, че при пациентите на хемодиализа има сигнификантна увреда на лонгитудиналната функция на сърцето.

В проучвания използващи различни методологии систолната дисфункция се среща в 15 до 28 % при болните на диализа. Лявокамерната систолна дисфункция е силен индикатор за лоша прогноза, както за болните на диализа, така и за тези след бъбречна трансплантация. Най-голям е риска за пациентите, при които има съчетание както на ЛКХ така и на лявокамерна дисфункция [357]. Обичайно се използват методи проследяващи фазата на изтласкване в частност фракцията на скъсяване(FS) и фракцията на изтласкване(EF).

През 2011 г. Bellasi и сътр. докладват за проучване върху 84 пациенти при което установяват корелация между ехокардиографски установени калцификати на клапите и калцификати на аортата и коронарните съдове. В заключение те смятат, че клапните калцификати доказани ехокардиографски могат да бъдат маркер на риск при хемодиализни пациенти.

Подобни данни през 2010 г. изнасят и Barrionuevo и сътр.и Chantrel F. и сътр. Те изследват 356 пациенти кандидати за бъбречна трансплантация и установяват позитивна корелация между калцификатите по клапите, женския пол, възрастта, продължителността на заместителното лечение, периферната артериална болест, цереброваскуларната болест и повишената концентрация на липопротеин (a). Авторите намират от 3,5 до 50 пъти по-висок сърдечносъдов риск при тези пациенти.

Пациентите с ХБН обичайно развиват калцификати на митралната клапа, аортна склероза и калцификати на аортната дъга [125]. Митралните калцификати се свързват с намалена систолна функция, повишено

лявокамерно пълнещо налягане, увеличен диастолен размер на лявата камера, повишен hCRP, сигнификантна коронарна склероза и повишена смъртност [289, 290].

В литературата са описани случаи на спонтанна руптура на хорди на млади хемодиализно болни, които не могат да бъдат свързани с друга патология освен с промените по клапите и подклапния апарат в резултат на вторичния хиперпаратиреоидизъм [169].

Артериовенозната фистула, изградена за хемодиализата се смята, че може би е причина за необяснимо покачване на пулмоналното налягане при пациенти на хемодиализа. Yigla и сътр. изследват 58 пациенти на хемодиализа с артериовенозни фистули и 5 пациенти на перитонеална диализа и 15 в предиализен стадий като контролна група. Пулмонално налягане над 35 mm Hg се намира в 39,7% при пациентите на хемодиализа, нито един от пациентите на перитонеална диализа и само при 1 от 12 от предиализните пациенти. Пулмонална хипертония развиват 4 от 6 пациенти с нормално пулмонално налягане започнали хемодиализно лечение през артериовенозна фистула. Повишеното пулмонално налягане се нормализира при 4 от 5 пациенти след бъбречна трансплантация. Според авторите продължителното хемодиализно лечение през артериовенозната фистула, може би е въввлечено в патогенезата на пулмоналната хипертония, чрез въздействие върху пулмоналната съдова резистентност и сърдечния дебит. Повишено пулмонално налягане е установено по-често при жени, отколкото при мъже. Предположението, че в патогенезата на повишеното пулмонално налягане участва и повишеното ниво на паратхормона (iPTH) не се потвърждава от това, както и от други изследвания.

Митралната регургитация също може да бъде индикатор за ИБС. Папиларните мускули се кръвоснабдяват от крайните разклонения на задната десцендентна коронарна артерия и нейното засягане може да се

прояви и с папиларна дисфункция, а понякога и с папиларна руптура. Ишемичната митрална регургитация трябва да се разграничи от митралния клапен пролапс, инфекциозния ендокардит и вродена аномалия [352].

Според Rostand и сътр. ишемичната коронарна болест е в резултат на критична коронарна стеноза при хемодиализно болни, но при 27% от тях ишемичните симптоми се причиняват от неатеросклеротични промени. Установяват се промени на малките съдове, намалена капилярна плътност и абнормна миоцитна биоенергетичност.

Диагностицирането на ишемична болест на сърцето при хемодиализни пациенти е трудно, тъй като в последно време около половината от тях са диабетици и често тя протича безсимптомно, а именно тези пациенти са с най-голям риск [183, 128, 199, 200]. Златният стандарт за доказване на коронарна болест на сърцето при хемодиализно болни е ангиографията [186].

Проучванията показват, че добутаминовата ехокардиография също има своето място [213, 260, 261, 68, 165].

В проспективно проучване на 125 кандидати за бъбречна трансплантация се демонстрира че съотношение E/Em по-голямо от 15 е независим предиктор за повишена смъртност в тази група [290].

Важен показател за проследяването на диастолната функция е и размера на лявото предсърдие. Докато Доплер ехокардиографските показатели дават информация за моментното състояние, то размери на лявото предсърдие дава информация за продължителен ефект на повишено лявокамерно пълнещо налягане [330]. Тази информация може да се сравни с оценката на гликирания хемоглобин при захарния диабет. Предсказващата стойност и на този показател се повишава значително, когато се използва в комплекс и с други ехокардиографски, клинични и биохимични показатели. Има проучване, което установява връзка между уголеменото ляво предсърдие и CRP [263, 61].

Може да се каже, че има вече достатъчно доказателства за водещата роля на ехокардиографията за подобряване на качеството на общото клинично проследяване на болните с СКД. Литературните данни и клиничната практика показват важността на метода за диагностиката на изявена и субклинична сърдечна дисфункция. Редица ръководства препоръчват до 3 месеца след започване на заместващата терапия да се направи ехокардиография и след това ежегодно пациентите да се проследяват. При поява на нови симптоми, промяна на съществуващи или за прецизиране на нова терапевтична схема е необходимо също да се провежда ехокардиография. Сърдечните биомаркери като тропонин Т и мозъчен натриуретичен пептид са полезни, но те не бива да заместят ехокардиографията, а да я допълват [343].

Според USRDS мъж над 64 г. започнал хемодиализно лечение има по-лоша 5-годишна преживяемост от мъж с колоректален или простатен карцином, а 5-годишната преживяемост на жена над 64 г. започнала хемодиализно лечение е по-лоша от преживяемостта на жена с карцином на млечната жлеза или колоректален карцином. Около половината от диализните пациенти умират от сърдечносъдови болести.

Много въпроси отнасящи се до тези високорискови пациенти като важността на обемното натоварване, степента на систолната и/или диастолната дисфункция, възможностите за определяне на лявокамерното пълнещо налягане, могат да намерят отговор при умелото използване на ехокардиографията. Това може да стане на ниска цена, с висока възпроизводимост и безопасно за пациента, дори и ако той е в критично състояние.

Ехокардиографията дава възможност да се проследят еволюцията на лявокамерната маса, нейната геометрия (ексцентрична или концентрична хипертрофия), да се проследи систолната функция, показателите за лявокамерна релаксация и динамиката на лявокамерното пълнене,

състоянието на клапите, перикарда и не на последно място дясната камера и пулмоналното налягане [102].

Много от съвременните разбирания за свързаните с СКД сърдечносъдови заболявания бяха фокусирани върху атеросклерозата и артериосклерозата и по-малко усилия се правеха за разгадаване на скритите и прогресиращи патофизиологично механизми и отношението им към миокардната дисфункция. От тук следва, че ехокардиографията може да играе водеща роля за проследяване на еволюцията на миокардното увреждане и стратификацията на риска. Чрез нея, освен данни за морфологичните промени на сърцето могат добре да се изследват и характеристиките на сърдечния кръвоток. В последните класове апарати с използването на strain и strain rate техники в условията на контрастно усилване, може дори да даде значителна информация за тъканната перфузия [75, 97].

2.7.3. Изследване на съдовете

Pignoli и сътр. използвайки B-mode ехографски методика на каротидните артерии през 1986 г. установяват така наречената „двойна линия“ в изображението, представлящи ехолиниите от интима до адвентиция. Те демонстрират, че дистанцията между тези две линии представлява задебеляването на интимата и медията. В настоящия етап съществуват различия в протокола за определяне на ИМТ, което прави трудно съпоставянето на резултати от различни лаборатории. През последните години има консенсус изследването да се прави на отдалечената стена на общата сънна артерия на разстояние 1-2 см. от бифуркацията. Този сегмент предлага оптимално геометрично състояние за високопрецизно измерване. Още повече, че ИМТ не е едно измерване а няколко по протежение на 1 см. За големи епидемиологични проучвания се измерва само в този сегмент, за да има най-голяма възпроизводимост и

точност. Обичайно място за развитие на атеросклеротична плака е началото на вътрешната сънна артерия, което прави това място неподходящо за измерване на ИМТ. Измерването се прави в теледиастола, защото в зависимост от сърдечния цикъл може да има до 50% вариабилност. За подобряване на точността се препоръчват няколко последователни измервания и представяне на резултатите в средни стойности [28].

В търсенето на методи с голяма предсказваща сила за сърдечно съдов инцидент, лесно достъпни в ежедневноата практика, с голяма възпроизводимост Staub et al изследват 157 пациенти с различни повече от един рискови фактори или с установена артериосклероза като коронарна болест, транзиторни исхемични атаки или мозъчен инсулт, както и периферна съдова болест. При включване в изследването степента на артериосклерозата се определя чрез SMART risk score. На пациентите се изследва ИМТ на общата сънна артерия и резистивния индекс на вътрешната сънна артерия. Пациентите са проследявани средно за период от 3 години. Авторите доказват, че нарастването на релативния риск има по-голяма корелация с резистивния индекс, отколкото с ИМТ и че той по-рано се променя отколкото ИМТ. Границата на чувствителността и специфичността им е 0,79 за ИМТ и 0,66 за резистивния индекс на вътрешната сънна артерия.

Simons et al. проследват повече от 1000 пациента (The SMART study - Second Manifestation of ARTerial disease) с вече прекаран един съдов инцидент и използват ИМТ на общата сънна артерия в комплекс заедно с други обичайни рискови фактори за предсказване вероятността от повторен.

Проучване проведено в България при 784 пациенти намира в над 85% от случаите съчетана патология на каротидните и коронарните артерии,

като се установява и корелация между тежестта на ИБС и наличието на хемодинамично значима каротидна лезия [32].

Mourad и сътр. установяват строга корелация между комплайнса на каротидните артерии и креатининовия клирънс, ажустирани за възраст и пол, като за това използват изследването на систолния и диастолния размер.

Липопротеин А е отдавна познат като независим рисков фактор за коронарна болест на сърцето. Доказана е зависимост между намаляването на креатининовия клирънс и покачването на плазменото му ниво. Nasri и сътр. доказват позитивна корелация на липопротеин А и дебелината на ИМТ при хемодиализни пациенти, но не и при болни с бъбречна недостатъчност в предиализен стадий и трансплантирани. Те доказват позитивна корелация с възрастта на ИМТ при здравите контроли, болните с ХБН в предиализен стадий и хемодиализираните, но не намират такава корелация при трансплантираните.

2.8. Комплексни ехографски изследвания при бъбречна увреда и бъбречна недостатъчност.

Зависимостите между уврежданията на сърцето, бъбреците и съдовете по-добре се изучават при използване на комплексни ехографски изследвания. В някои проучвания повишаването на RRI се свързва с лявовентрикулна хипертрофия и задебеляване на каротидния интимамедия комплекс. Също така при хипертензивни пациенти без значимо увредена бъбречна функция, висок резистивен индекс на бъбреците се намира ако се съчетае с атеросклеротични промени на каротидните артерии и/или с лявокамерна хипертрофия [252, 293, 229, 101, 48, 118, 107,197].

London и сътр. установяват строга корелация между ЛКХ и ИМТ на каротидната артерия.

В рамките на проучването APROS (Assessment Prognostic Risk Observation Survey) проспективно са изследвани 1074 пациенти с нелекувана и некомплицирана артериална хипертония и е търсена корелация между лявокамерната хипертрофия и ИМТ. Концентричната хипертрофия е преваляваща, отколкото ексцентричната (15,2 vs 11,6 %). Задебеляване на ИМТ се забелязва още при пациенти с нормална сърдечна маса и геометрия (0,68 mm), до средностепенна с лявокамерно ремоделиране (0,76 mm) и ексцентрична хипертрофия (0,81 mm) до най-високо ниво при пациенти с концентрична хипертрофия (0,87 mm). Установява се сигнификантна взаимовръзка между ИМТ и ЛКХ.

Pontremoli и сътр. установяват позитивна корелация между RRI, албуминурията, ИМТ и ЛКХ и негативна корелация с бъбречния обем като белези на органно увреждане при есенциална хипертония.

Също в публикация от 2011 г. Enezaд и сътр. представят проучване върху 90 пациента със сърдечна недостатъчност при запазена фракция на изтласкване. Те установяват строга корелация с бъбречния резистивен индекс и лоша прогноза при повишени стойности.

В опит за по-голяма комплексност в оценката при проследяване на бъбречната функция Catalano и сътр. изследват инсулиновата резистентност чрез хомеостазният модел и BLS (bright liver score), гломерулната филтрация и бъбречния резистивен индекс. В заключение те предполагат, че повишения RRI, абдоминалното затлъстяване, повишения BLS и влошената бъбречна функция са резултат на взаимносвързани патофизиологични процеси засягащи бъбреците и черния дроб на пациенти със затлъстяване.

Veglio и сътр. проследяват лявокамерната маса, бъбречния резистивен индекс и резистивния индекс на каротидните артерии след едногодишно лечение с ACE инхибитор. Изследването е плацебо-контролирано. Авторите установяват сигнификантно намаляване на лявокамерната маса,

резистивният индекс на общата сънна артерия и резистивният индекс на големите клонове на реналната артерия в хилуса. В противовес на това не се установява намаляване на резистивният индекс на интерлобарните артерии и вътрешната сънна артерия.

В България през 2006 г. М. Любомирова изследва резистивният индекс на бъбречните артерии, лявокамерната хипертрофия, дебелината на интима-медия комплекса и резистивният индекс на общите каротидни артерии при болни в предиализен стадий на ХБН в контекста на оценка на сърдечно-съдовия риск.

През 2007 г. Неуне и сътр. докладват резултатите от проучване върху 140 пациенти при които освен обичайните показатели според Framingham risk scoring изследват и ИМТ на каротидни артерии и ankle-brachial blood pressure index (ABI). Правейки анализ на проучванията до този момент, те смятат, че са първата група проучвала връзките между ултразвуковия бъбречен резистивен индекс и системната съдова болест при пациенти с СКД. Те смятат, че чрез използването на ABI и ИМТ, може до голяма степен да се наподобя измерването на съдовия комплайанс директно. В клиничните проучвания намаляването на съдовия комплайанс се свързва с атеросклеротичния товар, защото развитието на атеросклерозата води до ригидност на артериите и това намалява комплайанса [338, 145].

2.9. Възможности за използването на образните методи за прогнозиране и скрининг.

Скрининг е процес на идентифициране на неразпознато заболяване или нарушение, посредством тестове, изследвания или други процедури, които могат ясно да разграничат хората, които имат дадено заболяване от тези, които е по-вероятно да го нямат [180]. Необходим ли е скрининг за субклинични заболявания при асимптоматични пациенти? Този въпрос бе поставен и дискутиран през юли 2010 г. на страниците на Journal of

American College of Cardiology. Много публикувани данни потвърждават стойността на неинвазивните образни методики при селектирани пациенти, особено при тези със среден риск. Все повече се налага мнението, че с развитието на технологиите в съвременната ехографска апаратура и вече натрупаните доказателства има възможност да се повиши адитивната стойност на изследванията. Важно е освен да са достъпни като цена изследванията и да са безвредни и достатъчно надеждни. На тези условия вече отговарят до голяма степен ехографските техники. Някои дори поставят под съмнение системата за оценка на риска FRS. Д-р Лауръл предупреждава за миналия опит с неподходящи тестове при асимптоматични пациенти. Диагностичните тестове могат изключително добре да диагностицират ранните етапи на заболяването, но не успяват да разграничат случаите, при които заболяването оставено без терапия ще доведе до смъртен изход. Много, дори повечето хора с абнормни резултати от скрининговите тестове не развиват клинично заболяване. Така например в проучването Multi-Ethnic Study Atherosclerosis (MESA) 95% от пациентите с висока стойност за коронарното ниво на калций остават асимптомни през следващите 5 г. Смята се, че макар скрининговите тестове да не идентифицират заболяванията водещи до смърт, знанието за наличието на атеросклерозата е по-добро от незнанието. Следващата стъпка е рутинното използване на скринингови тестове, с които да бъде проследено развитието на плаката. Най-добре е това да става в комбинация с други биомаркери, което да позволи на клиницистите да идентифицират вулнерабилните плаки с риск за руптура.

Препоръките на Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE), базирани на публикувани обсервационни данни, а не на клинични проучвания, са „аргументирано основание” за приложение на образни техники за оценка на риска и терапия. Работната група препоръчва провеждането на неинвазивни образни техники при всички

асимптоматични мъже между 45-75 г. и жени между 55-75 г. с изключение на тези с много висок риск в допълнение към конвенционалните средства за оценка на риска. Участниците в работната група считат, че наличните данни подкрепят приложението на образни техники, тъй като диагностицирането на заболяването с помощта на скрининг за нивото на калций в коронарните артерии (CAC) и дебелината на интима/медия на каротидната артерия (СІМТ) е по-ефективно в сравнение с установяването на рискови фактори с умерена специфичност и променливо отношение към развитието на болестта. Цитирайки проучването MESA групата отбелязва, че CAC осигурява допълнителна диагностична информация към FRS. Освен това образните тестове могат да подпомогнат рекласифицирането на пациентите, поставяйки пациенти с нисък или умерен риск в групата на висок риск, в която е необходимо провеждането на агресивна терапия или обратно- преминаването на пациенти от групата с висок риск в групата с нисък риск, елиминирайки необходимостта от доживотна терапия. Смята се, че образните техники водят до подобрене на съпричастността на пациентите към терапията, включително с аспирин и статини, а подобрената съпричастност е свързана с подобрене на прогнозата от заболяването. Анализ базиран на препоръките на работната група на SHARP показва, че образните техники са икономически изгодни в сравнение с базираната на FRS стратегия на NCEP (National Cholesterol Education Programme). Както казва ръководителят на групата „Нищо не е съвършено, съществуват ограничения във всичко, но образното изследване може да мотивира пациентите които не успяват да модифицират рисковите си фактори и при пациенти с диагностицирано субклинично заболяване”.

Болните с ХБН са такава рискова група, поради високата си смъртност именно от сърдечно-съдови заболявания. Ехографското изследване е безопасно, евтино и достъпно. Съвременните апарати дават много големи възможности за изследване на структурата и функцията, а има и

достатъчно добре обучени специалисти. Информативността се повишава значително, когато освен коремни органи и в частност бъбреците се изследват и сърцето, съдовете и заедно с клиничната картина и лабораторните изследвания се направи комплексна оценка. Оценката на резистивният индекс на бъбречните съдове като интегрален показател, индекса на лявокамерната маса, показателите за систолна и диастолна функция на сърцето, дебелината на интима-медия комплекса и резистивният индекс на общата сънна артерия сами по себе си са независими предиктори за сърдечно-съдова смъртност.

В определението за хронично бъбречно заболяване според KDOQI промени доловени чрез образно изследване са доказателство за наличието му. Абдоминалната ехография отдавна се използва и за пасивен скрининг на бъбречни заболявания. Но ежедневно се правят и хиляди ехографски изследвания и на други органи и на различни съдове, и би било добре, ако има възможност чрез доказани взаимовръзки да съдим и за подлежащата бъбречна функция и степен на бъбречно увреждане, ако има такова. Считаме, че такъв подход за скрининг отговаря на критериите на Wilson-Jungner и би бил полезен [156].

Най-често скрининговите програми за бъбречно заболяване се свеждат до по-високорискови групи и по принцип на участниците се изследва албуминурия и гломерулна филтрация [143]. В достъпната литература не сме срещнали комплексно изследване на резистентността и комплайанса на бъбречните артерии, резистентността (ригидността) и комплайанса на сърцето и резистентността и комплайанса на каротидните артерии в оценката на кардиореналния синдром. Не сме срещнали и проучване, което да разглежда сърцето, съдовете и бъбреците като съставни части на единен комплекс в хемодинамично отношение, работещ по законите на хидравликата. Считаме, че проучване с подобен дизайн би разкрило интересни взаимовръзки и би помогнало за по-добро изясняване на някои

затруднения свързани с прогнозата, както на бъбречното заболяване така и на сърдечносъдовите усложнения. При изграждане на прогностични модели би могло някои показатели на сърцето и съдовете да служат за пасивен скрининг на бъбречно заболяване, което е важно за установяването на скрити увреждания.

2.10. Изводи.

От направения преглед на литературата по проблемите свързани с кардиореналния синдром могат да бъдат изведени и формулирани следните изводи:

- Кардиореналния синдром е широко срещано интердисциплинарно състояние, зачестяващо значително с напредване на възрастта и все още недостатъчно познато. Понятието е формулирано само преди 8 години и проблема е изключително актуален.
- В световен мащаб хемодинамичния аспект на кардиореналния синдром не е достатъчно изследван.
- Не се използва достатъчно и комплексния ехографски подход при интердисциплинарни проблеми.
- В България няма задълбочено изследване на кардиореналния синдром.

3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

3.1. Цел на изследването

ЦЕЛ: Да се проучат възможностите на комплексната мултимодална сонография за диагноза и прогноза на кардиореналния синдром.

3.2. Задачи на изследването

С оглед на осъществяването на набеязаната цел дефинираме следните задачи за оценката на кардиореналния синдром:

1. Да се изследва честотата и тежестта на обичайните рискови фактори.
2. Да се изследват показателите на вътребъбречния кръвоток (резистивен индекс, пикова скорост и крайна диастолна скорост).
3. Да се изследва ехокардиографски миокардната структура (наличие на калцификати, размери на сърдечните кухини, анатомия и морфология на клапния апарат, наличие на лявокамерна хипертрофия, регионална кинетика).
4. Да се изследва систолната функция на сърцето (EF, FS) и Sm, диастолната функция посредством трансмитралния кръвоток (E, A, E/A, DT, IVRT) и чрез TDI (Em, Am и Em/Am) и налягането на лявокамерно пълнене, посредством комплексна оценка и чрез отношението E/Em.

5. Да се изследва дебелината на интима-медиа комплекса на общите сънни артерии, наличието на атеросклеротични плаки и кръвотока им (резистивен индекс, пикова скорост и крайна диастолна скорост).
6. Да се изследват взаимовръзките между ехографските показатели на бъбреците, сърцето и каротидните артерии.
7. Да се изградят прогностични модели и се изготви приложно-практическа програма за тях.

4. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

4.1. Материли.

Изследвани са общо 165 пациенти, които са разделени на пет групи:

Група 1 – здрави контроли – 38 индивида (20 жени и 18 мъже) на средна възраст 54,4 години;

Група 2 – пациенти с бъбречно заболяване и нормална бъбречна функция (ХББ) – 35 болни на средна възраст 52,5 години (15 жени и 20 мъже), (СКD₁ според класификацията на KDOQI);

Група 3 – болни в преддиализен стадий на бъбречна недостатъчност (ХБН) – 60 пациенти на средна възраст 57,3 години – (23 жени и 37 мъже), (СКD₂₋₄ според класификацията на KDOQI);

Група 4 – болни на диализно лечение (ХД) – 20 пациенти на средна възраст 50,6 години (11 мъже и 9 жени), (СКD₅ според същата класификация);

Група 5 – трансплантирани болни, 12 трансплантирани пациенти на средна възраст 42,2 години (7 мъже и 5 жени).

Възрастово-половата характеристика на пациентите и контролите е представена на **Таблица 1**.

Таблица 1. Възрастово-полова характеристика по групи

Група	Пол	N	%	Mean	SD
Група 1	M	18	47,4	54,5	12,1
	F	20	52,6	54,4	14,0
Група 2	M	20	57,1	49,4	11,7
	F	15	42,9	56,7	14,5
Група 3	M	37	61,7	57,5	16,7
	F	23	38,3	57,0	17,3
Група 4	M	11	55,0	50,4	17,1
	F	9	45,0	50,8	13,7
Група 5	M	7	58,3	43,6	9,4
	F	5	41,7	40,5	9,5

Участниците в контролната група бяха подбрани, така че да са възрастово и полово съотносими към останалите групи. Пациентите в останалите групи бяха включвани в изследването на случаен принцип от преминалите в клиниката болни (юни 2011 г. – юли 2012 г.) при следните изключващи критерии:

- Пациенти с остра и хронична изострена сърдечна недостатъчност;
- Пациенти с остра и хронично изострена бъбречна недостатъчност;
- Пациенти със сърдечна честота по-голяма от 90 уд./мин. и по-малка от 50 уд./мин. по време на изследването;
- Пациенти с артериално налягане по-високо от 140/90 mm/Hg по време на изследването;

- За изследване на показателите - големина на лявото предсърдие и диастолен кръвоток са изключени пациентите с предсърдно мъждене;
- Пациенти с вродени сърдечни пороци, първични кардиомиопатии, ревматични клапни болести.

Средната продължителност на хемодиализното лечение при четвърта група е 4 години и 6 месеца

Средната продължителност на хемодиализното лечение при пета група преди трансплантацията е 2 години и 4 месеца, а средната продължителност от времето на трансплантацията им е 5 години и 6 месеца.

От групата с ХББ четирима пациенти са с един бъбрек – трима с агенезия и на един бъбрека е отстранен, поради болестен процес.

От групата на ХБН четирима пациенти са с един бъбрек – трима са с отстранен бъбрек и един с агенезия.

От групата на ХД трима пациенти са с един бъбрек - двама с агенезия и един с отстранен.

Всички болни бяха предупредени и изразиха съгласие за включване в настоящото проучване.

4.2.Методи.

4.2.1. Анкетен метод

Използван е стандартен въпросник, включващ запитване относно тютюнопушене, захарен диабет, прием на медикаменти и сърдечносъдов коморбидитет. Коронарна атеросклеротична болест се приема при пациенти с данни за прекаран миокарден инфаркт и/или претърпяли коронарна ангиопластика, стентирание или байпас хирургия. При пациенти с анамнеза за мозъчен инсулт, каротидна ендартеректомия или стентирание

се приема наличието 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 периферно-съдова болест. Пациентите са разделени на непушачи, активни пушачи и бивши пушачи.

4.2.2. Клинични методи

На всички болни е извършен клиничен преглед и е попълнен предварително изготвен протокол.

4.2.2.1. Антропометрични методи

- Измерване на ръст и тегло и изчисляване на индекс на телесна маса (BMI);
- Измерване на артериално налягане при стандартни условия.

4.2.2.2. Лабораторни методи

Използвана е класификацията на KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. Гломерулната филтрация е изчислена по формулата на Cockcroft-Gault. На всички болни са изследвани хемоглобин, хематокрит, урея, креатинин, пикочна киселина, калций, фосфор, албумин, холестерол, LDL, HDL, VLDL, триглицериди, албумин, количество белтък в урината, общо изследване на урина. За патологични са приемани стойности на хемоглобина по-малки от 130 g/dl за мъже и 120 g/dl за жени. За патологични са приемани следните стойности при изследване на липидния профил: общ холестерол ≥ 5.5 mmol/l; LDL ≥ 3.5 mmol/l; HDL ≤ 1.29 mmol/l за жени, ≤ 1.02 mmol/l за мъже; триглицериди ≥ 1.7 mmol/l.

4.2.2.3. Инструментални методи

На всички болни е направена ЕКГ.

4.2.2.3.1. Ехографско изследване на бъбреците

На всички болни е направена абдоминална ехография. Ехографски са изследвани общо 302 бъбрека. На всички болни е определен размера на бъбреците (надлъжен и напречен), измерена е дебелината на паренхима и е определена неговата ехогенност по скалата на Hricak.

RRI 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. При болни, които имат повишено пулмонално налягане, разширена v. cava inf. и разширени хепатални вени е изследван и венозния бъбречен кръвоток. Ехографското изследване на трансплантирания бъбрек се извършва лесно, тъй като е повърхностно разположен. Важно е да се преценява добре силата на натиск с

трансдюсера, тъй като от непремерения натиск може да се повлияе и кръвотока и да покаже нереални стойности, а и да се получат усложнения.

4.2.2.3.2. Ехографско изследване на сърцето

С помощта на M-mode ЕхоКГ са отчетени диаметрите на сърдечните кухини и дебелината на миокарда и са определени показателите на левокамерната помпена функция (фракция на изтласкване и фракция на скъсяване). Изследвани са теледиастолен и телесистолен размер и обем на лява камера, дебелината на междукамерната преграда и задната стена на лява камера според препоръките на Американското дружество по ехокардиография и Европейската асоциация по ехокардиография [131]. Лявокамерната мускулна маса (LMM) е преценявана чрез заложената в апарата анатомична формула на Devereux-Reichek по метода „площ/дължина” [117].

Индексът на LMM (LMI в g/m^2) е получен като LMM е отнесена към телесната повърхност (The Mosteller formula), определена в квадратни метри. Лявокамерна хипертрофия е приемана при LMI над 125 g/m^2 за мъжете, и над 110 g/m^2 за жените. За концентрична LVH се говори при релативна дебелина на миокарда на ЛК $< 0,45$, а за ексцентрична LVH при релативна дебелина на миокарда на ЛК $> 0,45$.

При всички болни е измерена големината на лявото предсърдие. Малкият напречен размер на лявопредсърдната кухина е определен като от нивото на визуализация на двете платна на аортната клапа на M-mode се измерва вертикално от най-предния ръб на водещото ехо на задната стена на аортния корен в систолата до предния ръб на водещото ехо на задната стена на лявото предсърдие. Нормалната стойност е от 20 до 42 mm [131].

Дясната камера се измерва чрез M-ЕхоКГ в ляво странично положение в теледиастола от предния контур на ендокардното ехо на предната

свободна деснокамерна стена до предния контур на ендокардното ехо на дясната страна на междукамерния септум. Нормална стойност от 9 до 29 mm [131].

Диаметърът на аортния корен се измерва на стандартно място, където се виждат двете аортни платна. Измерването се прави според метода на водещия ръб на ехата, по перпендикуляра, от предния контур на предната аортна стена до предния контур на задната аортна стена в края на диастолата. Нормалния теледиастолен диаметър на аортния корен е от 20 до 40 mm [131].

Оценено е наличието на и калцификати по аортата, по митралният клапен пръстен, клапните платна и подклапен апарат.

Телесистолният обем (TSV), теледиастолният обем (TDV) и ударният обем (SV) са преизчислени на квадратен метър за по-добра сравнимост на резултатите. Получени са след измерванията по метода на Тейхолц и по формула заложена в софтуера на апарата. Само при един пациент с ХБН измерванията са направени по метода на Симпсън, поради недобър ехографски прозорец.

Пулмоналното налягане е определено чрез времето на акцелерация на пулмоналния кръвоток. За повишено пулмонално налягане се приема, когато времето на акцелерация е под 100 msec. Точно се определя пулмоналното налягане чрез измерване на пиковата скорост на регургитационния джет през трикуспидалната клапа, чрез заложена в софтуера на апарата формула. За повишено се приема систолно пулмонално налягане >35 mm.Hg.

При изследване на трансмитралния кръвоток пробният обем 2 mm е поставян на върха на митралната клапа в четирикухинен срез. Е- и А-вълната, както и тяхното съотношение се получават автоматично от заложения в апарата софтуер след очертаване на спектралната крива. Времето на децелерация (DT) е измервано от върха на Е - вълната по

наклона до базовата линия. Нормалните стойности са 199 ± 32 msec. Времето на изоволуметрична релаксация (IVRT) се измерва от клика на затваряне на аортната клапа до клика на отваряне на митралната клапа при пробен обем на пулсовия Доплер поставен пред предното митрално платно на изходния тракт на лявата камера, като се регистрират едновременно митралния и аортния кръвоток (норма 69 ± 12 msec) [8,75,307,35].

При изследване с Тъканен Доплер (TDI) пробният обем 2 mm е поставен на латералната стена на ниво митрален клапен анулус, за да се избегне влиянието на дясната камера. Измервани са систолното движение (S_m -норма $> 0,08$ m/sec), ранното движение при бързата камерна релаксация (E_m -норма $> 0,08$ m/sec) и късното диастолно движение при съкращаване на лявото предсърдие (A_m).

Отношението на E-вълната от трансмитралният кръвоток и E_m -вълната от TDI дават приблизително налягането на лявокамерното пълнене. Когато това отношение е над 10 приемаме, че налягането е повече от 15 mm.Hg.

Ехокардиографските измервания на LMI, EF, FS, трансмитралния кръвоток и показателите от тъканния Доплер са направени съгласно препоръките на Американската Асоциация по Ехокардиография. Ехокардиографията е осъществена в ляво странично положение от парастернална и апикална позиция с 2,5 MHz трансдюсер Phased Array работещ с пулсова доплерова честота 2,5 MHz.

При хемодиализно болните ехографското изследване е проведено при изминали минимум 18 часа след последната процедура, което е прието като стандарт за по-добра сравнимост на резултатите.

4.2.2.3.3. Ехографско изследване на каротидните артерии.

Общите каротидни артерии са скенирани в двуразмерен режим (2P) в лонгитудинална и трансверзална проекция, допълнително е използван и

цветен Доплер. При обичайна настройка на апарата за артерия каротис работната честота е 10 MHz, а за пулсов Доплер и цветен Доплер – 5 MHz. Измерванията са правени съгласно приетия „Национален консенсус за ултразвукова диагностика и поведение при екстракраниална каротидна патология”. Дебелината на интима-медия комплекса на каротидните артерии (IMT) е измервана с линейен трансдюсер с висока разделителна способност на отдалечената стена в антеролатерална позиция на 1-2 см. от бифуркацията. Отбелязвано е наличието или липсата на плаки. За плака се приема локално задебеляване и протрузия към лумена с нарушаване на двуконтурния паралелизъм, по-голямо от 50% от дебелината на съседния участък и по-голямо от 1,5 мм. При всеки пациент се прави индивидуална оптимизация на дълбочината и настройката. Използван е филтър с честота 50 Hz, за да се редуцира шума от трептенето на съдовите стени. Правени са по три измервания в продължение на 1 см. и е вземана средната стойност. Резистивният индекс на каротидните артерии (CARI) е определян с пробен обем на пулсовия Доплер 3 mm и ъгъл на насочване между 30 и 60 градуса. При спектралният анализ се маркират три еднакви комплекса, като автоматично от компютърния софтуер се отчитат пиковата скорост (V_p), диастолната скорост (V_d) и RI. За нормални се приемат стойностите между 0,50 и 0,70.

За изчисленията се вземат средните стойности от измерените CARI и IMT на двете каротидни артерии.

Всички ехографски изследвания на бъбреците, сърцето и каротидните артерии са проведени на апарат (Aloka SDD-4000) с три трансдюсера с характеристики, посочени по-горе от един изследовател – д-р Атанас Кундурджиев. На всеки пациент е извършен физикален преглед, направена е ЕКГ, премерено е артериалното налягане при базални условия, интерпретирани са лабораторните изследвания, направена е абдоминална ехография с изследване на аортата, долната празна вена, хепаталните вени,

порталната венозна система, бъбречните артерии и вени. Направена е ехокардиография като са изследвани сърдечната анатомия, систолната и диастолната функция, оценено е пулмоналното налягане. Направена е и ехография на каротидните артерии като са измерени IMT и CARI и е отбелязано наличието или отсъствието на плаки. В дизайна на изследването е заложено всички тези дейности да се извършат едноактно от един изследовател. За почти всички пациенти е запазена надлежна фотодокументация.

4.2.3. Статистически методи

При статистическата обработка на данните са използвани методи от **дескриптивната статистика** за таблично и графично представяне на резултатите и методи за проверка на статистически хипотези. Възприетото критично ниво на значимост е **0,05** при доверителна вероятност **95%**.

Формата на честотните разпределения на показателите е изследвана за нормалност с тестовете на **Колмогоров-Смирнов** и **Шапиро-Уилк**. При сравняването на средните на две независими извадки (групи) е използван параметричен **тест (t-тест)**, когато честотното разпределение в групите е нормално и непараметричен тест на **Ман-Уитни**, когато съответното разпределение не е нормално.

При изследване на връзка между две качествени (алтернативни) променливи е използван **Хи-квадрат** или **точен тест на Фишер**.

За оценка на корелационните зависимости е използван **корелационен коефициент на Пирсън**.

Влиянието на фактора бъбречно заболяване върху изследваните показатели е проверено с методите за анализ на вариациите, каквито са методите на **дисперсионния анализ (ANOVA)**. Като алтернатива на параметричните ANOVA тестове е използван непараметричния **тест на**

Kruskal-Wallis в случаите когато условието за нормално разпределение в групите е нарушено. При показателите със нормално разпределение и значимо различие на дисперсиите в отделните групи е използвана статистиката на Welch.

За прогнозиране на вероятността от настъпване на заболяване ХББ, респективно ХБН е приложена **многофакторна логистична регресия**. Чувствителността и специфичността на разкритите диагностични модели са оценени чрез **ROC – криви**.

5. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Изследването няма за задача да проучва отделните рискови фактори и не бе насочено към изследване на кардиоваскуларния риск, но те бяха анализирани като база при която са получени съответните ехографски показатели. Считаме, че това доприня за по-голяма пълнота на разработката, защото корелация между обичайните рискови фактори, обичайните лабораторните показатели и ехографските промени при важни таргетни органи би била твърде интересна.

5.1. Разпределение на пациентите по основни рискови фактори в отделните групи

Отделните рискови фактори в протокола са отбелязвани като факт, продължителност и наличие или липса на лечение.

На **Таблица 2** е представена честотата на някои основни рискови фактори и резултати от проведения тест за изследване на връзката им със степента на бъбречното заболяване. Тази връзка е анализирана с точен тест на Фишер.

Артериална хипертония имат 74,3% от групата с ХББ 85,0% от групата с ХБН, 88,9% от трансплантираните и 100% от хемодиализно болните. Наличието на артериална хипертония при болните с напреднала бъбречна недостатъчност и на хемодиализа е правило, а липсата е изключение. С развитието на разнообразни патогенетични механизми, характеризиращи прогресирането и при бъбречна недостатъчност, тя става резистентна и въпреки трансплантацията много от тези механизми остават да действат и при трансплантираните тя е отново в много голям процент приблизително 90%. Не установяваме сигнификантна разлика в честотата на артериалната

хипертония между отделните групи в изследваните от нас болни (p=0,0636).

Таблица 2. Честоти на основни рискови фактори и резултати от точния тест на Фишер.

Показател		ХББ n (%)	ХБН n (%)	ХД n (%)	Транспл. n (%)	Р
Арт. хипертония	Не	9 (25,7)	9 (15,0)	0 (0)	1 (10,0)	0,0636
	Да	26 (74,3)	51 (85,0)	20 (100)	9 (90,0)	
Диабет тип 2	Не	22 (62,9)	47 (78,3)	19 (95)	11 (91,7)	0,0279
	Да	13 (37,1)	13 (21,7)	1 (5)	1 (8,3)	
Анемия	Не	35 (100)	39 (65)	5 (25)	9 (75)	<0,0001
	Да	0 (0)	21 (35)	15 (75)	3 (25)	
Протеинурия	Не	21 (60)	37 (61,7)	18 (94,7)	9 (100)	0,0026
	Да	14 (40)	23 (38,3)	1 (5,3)	0 (0)	
Тютюнопушене	Не	23 (65,7)	39 (65)	15 (75)	7 (58,3)	0,7740
	Да	12 (34,3)	21 (35)	5 (25)	5 (41,7)	
Дислипидемия	Не	3 (8,6)	9 (15)	2 (15,4)	7 (63,6)	0,0018
	Да	32 (91,4)	51 (85)	11 (84,6)	4 (36,4)	

Несигнификантна е разликата в честотата на протеинурията между отделните групи. (p=0,0636), но определено има разлика в степента. Най-големи стойности на протеинурията са отбелязвани в групата с ХББ. При намаляване на гломерулната филтрация в групата с ХБН, намалява и количеството на излъчвания белтък, но честотата на протеинурията, макар и по-малка по степен не бележи тенденция към намаляване.

Прави впечатление, че въпреки заболяването си около една трета от пациентите във всички групи пушат ($p=0,7740$). От една страна това се обяснява с предшестващия навик, но е тревожно предвид наслагването на много силен рисков фактор към бъбречната и сърдечната увреда. Явно са необходими допълнителни усилия и разяснителна работа от страна на лекуващите екипи за преустановяване на тютюнопушенето. Изненадващ е факта, че най-голям процент пушачи има в групата на трансплантираните – 41,6%. Известно е голямото психическо натоварване, на което са подложени болните с терминална бъбречна недостатъчност, докато чакат трансплантация. Някои търсят средства за операция в чужбина. Явно психологическата подкрепа от медицинските екипи и близките трябва да се засили, за отказване от този толкова тежък и предотвратим рисков фактор, насложен върху най-ефективния засега лечебен метод.

Захарният диабет е важен рисков фактор [39, 135]. При нашите изследвания 37,1% от групата с ХББ, 21,7% от групата с ХБН, 5,3% от групата на хемодиализа и 11,1% от трансплантираните имат захарен диабет. Между различните групи болни има сигнификантна разлика в честотата на захарния диабет ($p=0,0279$). **Таблица 2**

С намаляването на гломерулната филтрация един силен рисков фактор – протеинурията намалява ($p=0,0026$), докато друг много силен рисков фактор – анемичния синдром се задълбочава ($p<0,0001$). От групата с ХББ 40% имат сигнификантна протеинурия, групата с ХБН 38,3%, а при хемодиализно болните са само 5,3%, то при трансплантираните не установихме сигнификантна протеинурия при нито един пациент. Всъщност фактът, че протеинурията намалява при влошаване на гломерулната филтрация, показва, че бъбречната недостатъчност има вече собствен ход, независимо от първичната увреда, и че се прибавят важни рискови фактори. От тях по-нататък основно зависи прогресията на бъбречното влошаване, както и увреждането на съдовете и сърцето. Най-

голяма е честотата на анемичния синдром при хемодиализираните болни и при групата с ХБН. Докато всички болни на хемодиализа получават еритропоетиново лечение, то само около 10% от пациентите в групата с ХБН получават такова. Разбира се не всички болни от групата с ХБН се нуждаят от заместително лечение, но по-ранното откриване и по-широкото обхващане на този контингент предиализно болни е важен за благоприятния изход. Участието на анемията в развитието на кардиореналния синдром е несъмнено и според някои автори става дума за кардиоренален анемия синдром (Cardio-Renal Anemia Syndrome – CRAS). [301]

Дислипидемията, като важен рисков фактор показва сигнификантна разлика в честотата между отделните групи.($p=0018$)

Анемията и дислипидемията ще бъдат коментирани подробно по-нататък.

5.2. Честота на миокардния инфаркт, мозъчния инсулт и периферната съдова болест при пациенти с бъбречно заболяване.

Честотата и резултатите от тестовете на Фишер на миокардния инфаркт, мозъчния инсулт и периферната съдова болест са представени на следващата таблица (**Таблица 3**).

При изследваните от нас пациенти не установихме сигнификантна разлика в честотата на прекарания миокарден инфаркт, мозъчен инсулт и периферна съдова болест между отделните групи. Двама пациенти от групата с ХББ са стентирани и единия от тях е прекарал БТЕ. Един от пациентите с ХБН е опериран, поради стенокардна симптоматика. Ние не сме проследявали пациентите и затова приемаме тези данни като даденост за провеждане на ехографските изследвания.

Таблица 3. Честота на инфаркти, инсулти, периферна съдова болест и резултати от теста на Фишер.

Показател		ХББ n (%)	ХБН n (%)	ХД n (%)	Транспл. n (%)	Р
Миокарден инфаркт	не	33 (94,3)	51 (85)	19 (95)	12 (100)	0,3449
	да	2 (5,7)	9 (15)	1 (5)	0 (0)	
Мозъчен инсулт	не	34 (97,1)	52 (86,7)	17 (85)	12 (100)	0,1791
	да	1 (2,9)	8 (13,3)	3 (15)	0 (0)	
Периферна съдова болест	не	33 (94,3)	52 (86,7)	18 (90)	12 (100)	0,4935
	да	2 (5,7)	8 (13,3)	2 (10)	0 (0)	

Приблизително сходна е честотата на прекаран инсулт при пациентите на хемодиализа и ХБН – съответно 13,3% и 15,8%. Многократно по-ниска е честотата на прекарания мозъчен инсулт при групата с ХББ – 2,9%.

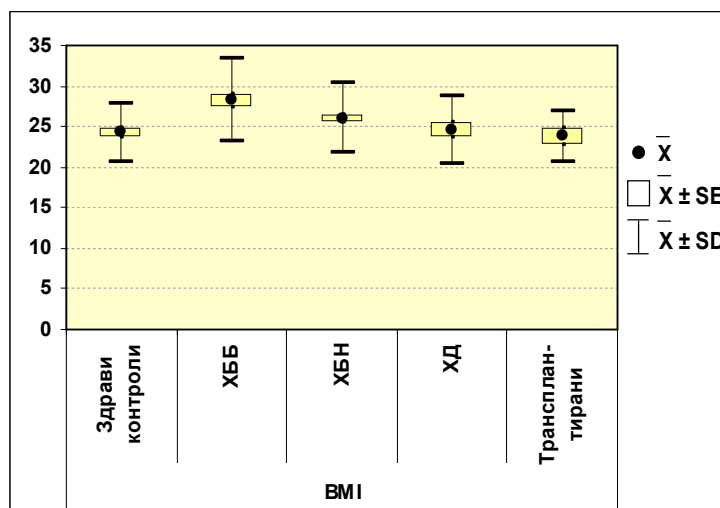
5.4. Индекс на телесната маса при пациенти с бъбречно заболяване.

На **Таблица 4** е представена описателната статистика на индекса на телесната маса (ВМІ). Той е най-голям в групата с ХББ. Намалването на индекса на телесната маса с напредването на бъбречната недостатъчност се свързва с развитието на малнутриция, особено при хемодиализно болните.

Нашите наблюдения потвърждават наблюденията и на други автори върху ролята на обезитета и метаболитните промени при бъбречните увреждания [152, 179, 155, 71, 299, 84,312].

Таблица 4. Описателна статистика на индекса на телесната маса.

Група	N	BMI							
		Mean	SE	SD	Median	Min	Max	Percentiles	
								25th	75th
Група 1	38	24,23	0,58	3,58	24,37	17,30	37,40	22,08	26,05
Група 2	35	28,18	0,86	5,10	28,09	19,33	41,02	24,62	30,74
Група 3	60	25,99	0,55	4,27	26,18	16,90	38,09	23,24	28,08
Група 4	19	24,58	0,94	4,10	22,94	20,31	33,16	21,09	28,53
Група 5	12	23,79	1,04	3,16	24,11	18,49	31,00	21,25	25,71



Фигура 13. Средни стойности на индекса на телесната маса

Проверката за наличие на връзка между BMI и степента на бъбречно заболяване е извършена с техниките на дисперсионния анализ (тест ANOVA). Резултатите показват значима връзка ($F(4;160) = 5.17, p < 0.001$). Последващите подвойкови сравнявания разкриват разликите между

средните стойности на ВМІ в отделните групи. Значими разлики се установиха при сравняването на Група 1 с Група 2 ($p < 0.001$), Група 1 с Група 3 ($p = 0.037$), Група 2 с Група 3 ($p = 0.027$), Група 2 с Група 4 ($p = 0.011$), Група 2 с Група 5 ($p = 0.008$).

5.5. Промени в лабораторните показатели.

5.5.1. Креатенинов клирънс, уреа, пикочна киселина

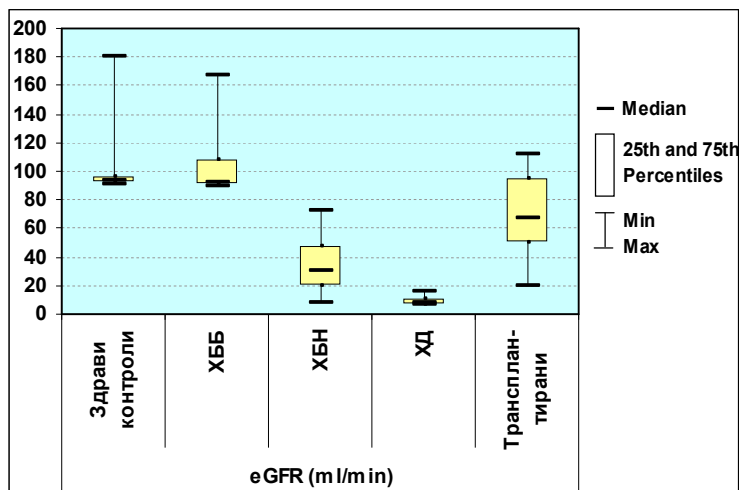
Влиянието на фактора бъбречно заболяване върху изследваните показатели е проверено с методите на дисперсионния анализ (ANOVA) или непараметричния тест на Kruskal-Wallis.

Таблица 5. Тестова статистика.

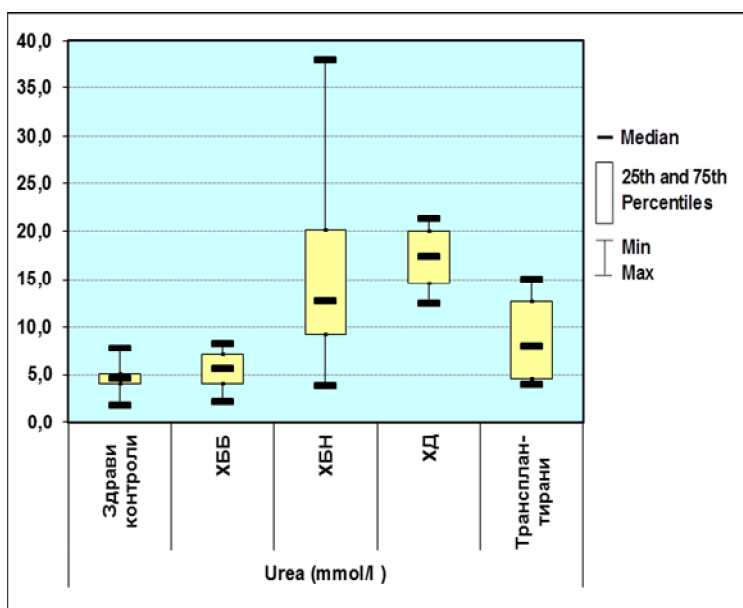
Показател	Статистика	dfs	p
eGFR	123,31 (X)	4	<0,0001
Urea	92,80 (X)	4	<0,0001
Uric. Acid	17,25 (F)	4; 32	<0,0001

(X) – тест на Kruskal-Wallis

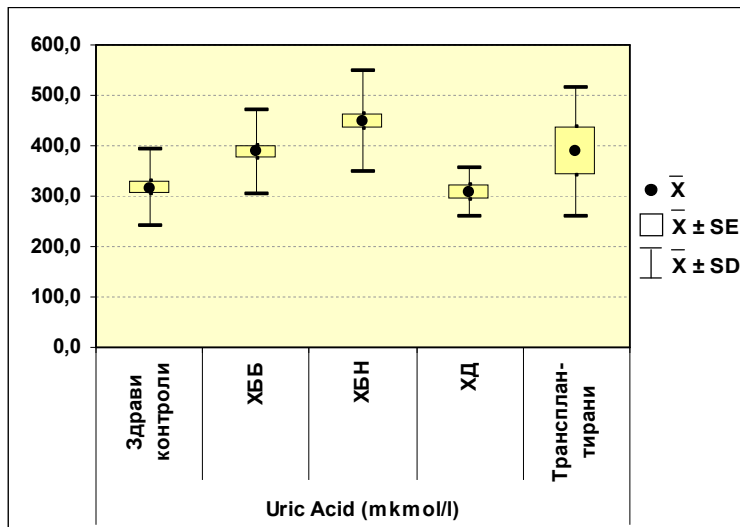
(F) – тест ANOVA



Фигура 14. Средни стойности на креатениновия клирънс



Фигура 15. Средни стойности на уреята.



Фигура 16. Средни стойности на пикочната киселина.

Креатининовият клирънс при здравите контроли е с малки колебания в областта между 90 и 100 ml/min поради наличието на пациенти в по-напреднала възраст, за да е групата възрастово съотносима към останалите. По-голямо е стандартното отклонение при групата с ХББ, поради наличието и на пациенти с обезитет, диабет и хиперфилтрация. Само шестима пациенти от групата с ХБН имат гломерулна филтрация от 60 до 90 ml/min т.е. 10%. Останалите 90% от групата имат гломерулна филтрация по-ниска от 60 ml/min. Това обяснява и често срещаната при тази група патология в калциево-фосфорната обмяна, анемичния синдром, голямата честота и по-голяма тежест на артериална хипертония и съдовите инциденти [76].

5.5.2. Промени в серумните липиди

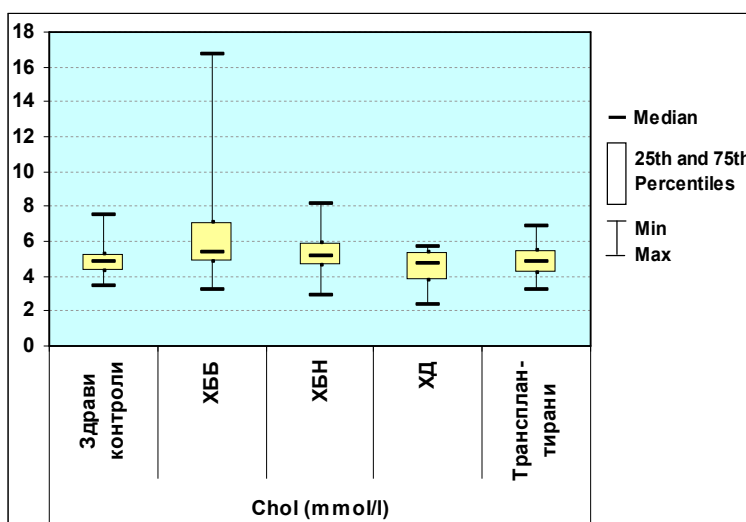
При изследване на връзката между бъбречното заболяване и показателите Холестерол, HDL, LDL и TG е изключена Група 5 поради липсващи данни за някои пациенти.

Резултатите са представени на **Таблица 6.**

Таблица 6. Тестова статистика – резултати от теста на *Kruskal-Wallis*.

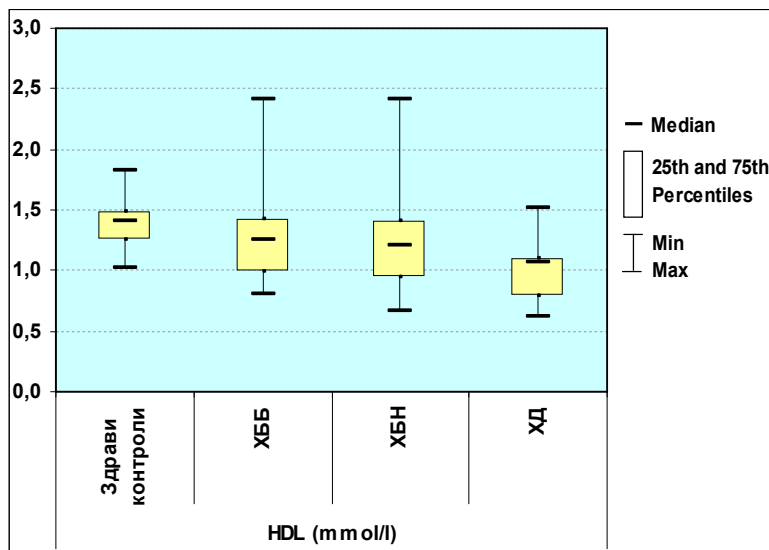
Показател	χ^2	Df	p
Хол	14,25	3	0,0026
HDL	19,20	3	0,0002
LDL	10,55	3	0,0144
TG	13,25	3	0,0041

Наблюдава се статистически значима връзка на показателите на липидния статус и степента на бъбречната недостатъчност. Прави впечатление силно изразения атерогенен профил на дислипидемията с напредване на бъбречната недостатъчност. Нашите наблюдения потвърждават наблюденията и на други автори за характера на дислипидемията при бъбречни увреждания и бъбречна недостатъчност [344,115,115,223].



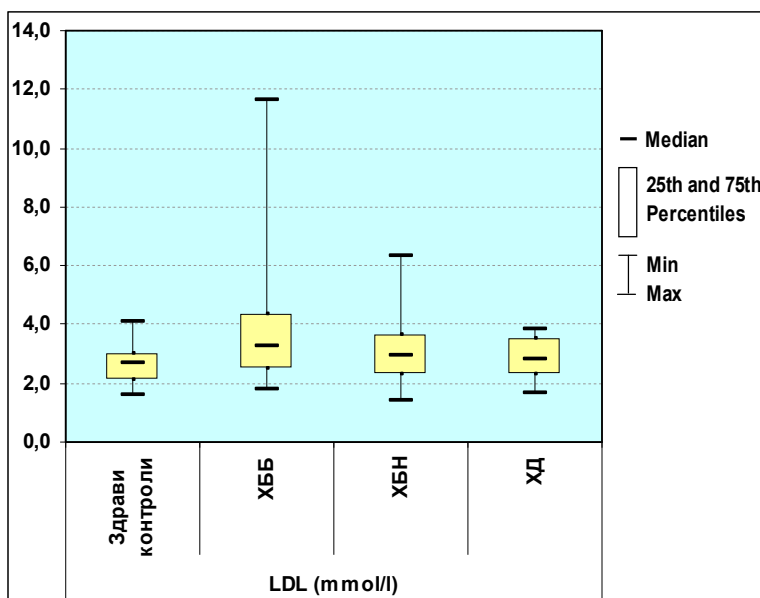
Фигура 17. Средни стойности на холестерола

Най-високи стойности на серумният холестерол са регистрирани при групата с ХББ, като е отчетена връзката с тежестта на нефрозният синдром. 28% от болните с ХББ и 16% от болните с ХБН вземат антилипемична терапия. При здравите контроли средните стойности на холестерола са 4,84 mmol/l , докато чувствително са повишени при болните с ХББ – 5,39 mmol/l. ($p=0,0014$). При болен с тежък нефрозен синдром е регистрирана стойност на холестерола 16,70 mmol/l. Разликата в стойностите на холестерола между контролната група и групата с ХБН не е сигнификантна ($p=0,0564$), и това се дължи вероятно на факта, че сравнително голяма част от пациентите с ХБН приемат антилипемични медикаменти. Подобни са резултатите и при сравняването на контролите с групата на хемодиализа ($p=0,3829$). Отново вероятно причината е приема на антилипемични медикаменти. Не е сигнификантна разликата и между контролите и групата на трансплантираните ($p=0,3603$). Допускаме, че освен антилипемичните медикаменти, които приемат част от болните значение има и подобряването на бъбречната функция, което се отразява до голяма степен върху липидната обмяна.



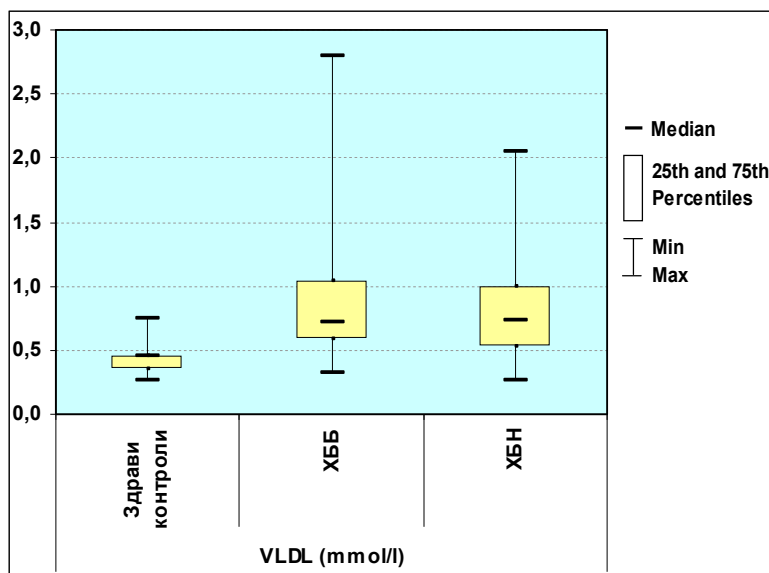
Фигура 18. Средни стойности на HDL.

Данните от липидния профил показват тенденция към понижаване на HDL като най нисък е при пациентите на хемодиализа. При болните с ХББ, HDL намалява сигнификантно от средно 1,44 mmol/l. на 1,25 mmol/l. ($p=0,0317$). Този показател прогресивно спада и при групата с ХБН и при болните на хемодиализа. Разликата между групата с ХББ и болните с ХБН е несигнификантна ($p=0,4702$), докато между групата с ХБН и хемодиализираните болни разликата е сигнификантна ($p=0,0397$). Този факт се обяснява с обстоятелството, че антилипемичните медикаменти по-слабо повлияват HDL. Ниският HDL е фактор, който значимо покачва сърдечносъдовия риск при хемодиализно болните, въпреки провежданото лечение [115].



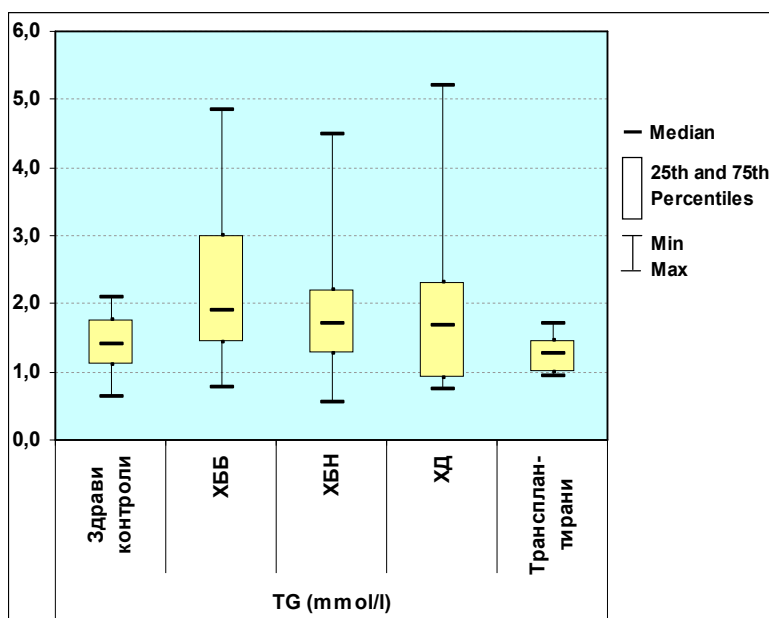
Фигура 19. Средни стойности на LDL.

Значителни са промените при болните с ХББ в сравнение с контролите при нископлътния холестерол (LDL), като от средно 2,67 ммол/л се увеличава на 3,26 ммол/л ($p=0,0019$). Регистрирани са екстремно високи стойности – 11,68 ммол/л, както се вижда и от графиката по-горе. Между контролите и болните с ХБН и между контролите и тези на ХД, разликата в стойностите на LDL, обаче не е сигнификантна, поради добро терапевтичното повлияване. Както се вижда високоплътния холестерол HDL е най-нисък в хемодиализната група, въпреки че общият холестерол и LDL са по-високи в групите с ХБН и ХББ. Освен високите средни стойности групата с ХББ показва и екстремно високи стойности при някои пациенти на общия холестерол и LDL. Трябва да се имат предвид и твърденията на някои автори, че ниските нива на LDL са свързани по-често с хеморагичен мозъчен инсулт [56].



Фигура 20. Средни стойности на VLDL.

VLDL сигнификантно се повишава от 0,45 ммол/л при контролите на 0,75 ммол/л в групата с ХББ ($p<0,0001$) без наличие на сигнификантна разлика между групите с ХББ и ХБН ($p=0,7112$). При хемодиализно болните и трансплантираните VLDL не е изследван.



Фигура 21. Средни стойности на TG.

Триглицеридите се повишават също сигнификантно от средно 1,40mmol/l при контролната група на 1,90 mmol/l при болните с ХББ ($p < 0,0001$). Въпреки, че триглицеридите се понижават при групата с ХБН, разликата с контролната група се запазва сигнификантна ($p = 0,0122$) и при намаляването още при групата на хемодиализа и трансплантираните разликата с контролната група вече не е сигнификантна.

По отношение на триглицеридите нашите резултати не се различават от съобщенията в литературата и характеризират типичната дислипидемична характеристика при наличие на бъбречна недостатъчност [115,326,344].

Счита се, че при наличие на лека до умерена бъбречна дисфункция дислипидемията играе важна роля в атерогенезата, въпреки че някои проучвания показват, че при тези обстоятелства тя не е самостоятелен рисков фактор, а се свързва повече с конвенционалния рисков профил [88, 89].

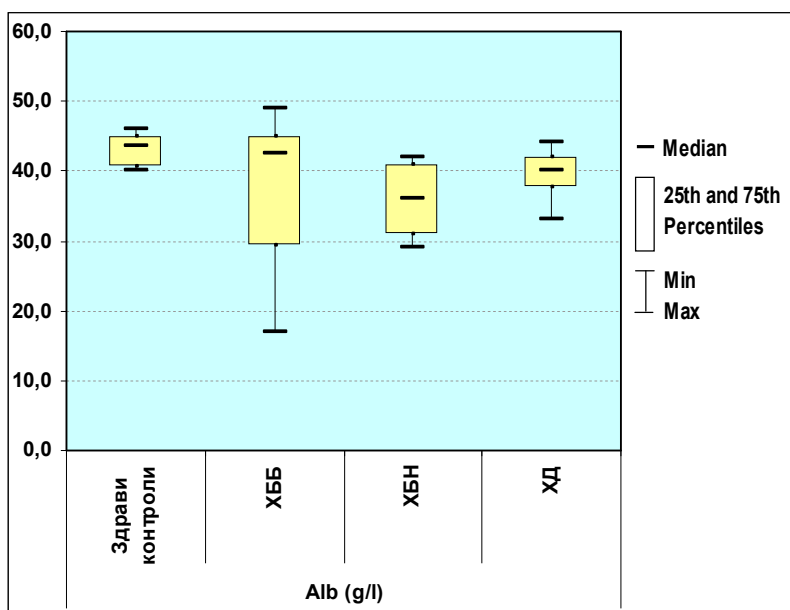
Всички групи показват висока честота на дислипидемията, като най-ниска е тя при трансплантираните и най-висока при болните с ХББ. Освен

като обичаен рисков фактор, дислипидемията при тези болни е свързана и с развитието на нефрозен синдром и трудното терапевтично повлияване. Наблюдавали сме холестеролова плака на каротидната артерия при млада пациентка на 35 г.с тежък и резистентен на лечение нефрозен синдром. Като честота дислипидемията не се различава съществено между групите с различна степен на бъбречна увреда, но е важно да се отбележи, че със задълбочаването на бъбречната недостатъчност и особено при групата на хемодиализа се увеличава значително нейната атерогенност.

На този етап от изследването можем да кажем, че най-тежки са промените при болните с нефрозен синдром от групата с ХББ и въпреки терапевтичното въздействие при останалите групи остава важен атерогенен фактор при групите с ХБН и хемодиализно болните. Това е преди всичко за сметка на ниския HDL, който слабо се повлиява от антилипемичните медикаменти. Две големи проучвания (4D trial) и AURORA доказват, че терапията със статини, въпреки значителното намаление на LDL не води до чувствително намаляване на сърдечносъдовата смъртност при болните на хемодиализа [115,344]. При използване на статини в преддиализен стадий се отчита намаление на смъртността с около 28% [144].

5.5.3. Промени в серумния албумин

Нашите изследвания показват намаляване на серумния албумин в групата с ХББ в доста широки граници, поради факта, че част от болните са с разгърнат нефрозен синдром. При част от пациентите с нефрозен синдром стойностите на албумина са под 18 mmol/l. (**Фигура 22**). В групата с ХБН границите на вариации се стесняват, но общо серумният албумин показва тенденция към сигнификантно понижение. Поради липсващи данни за този показател при Група 5, тя е изключена от анализа.



Фигура 22. Средни стойности на албумина.

Връзката между степента на бъбречно увреждане и серумния албумин е сигнификантна ($p=0,0097$).

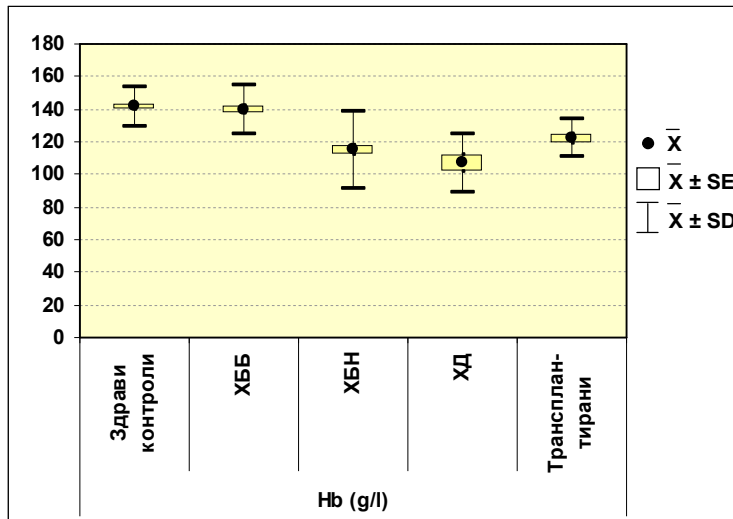
С намаляването на серумния албумин се увеличава възможността за отлагане на свободната йонизирана калциева фракция [186]. Ниският серумен албумин е адитивен фактор в процеса на съдова увреда водеща до намален комплайанс.

5.5.4. Промени в хемоглобина и хематокрита.

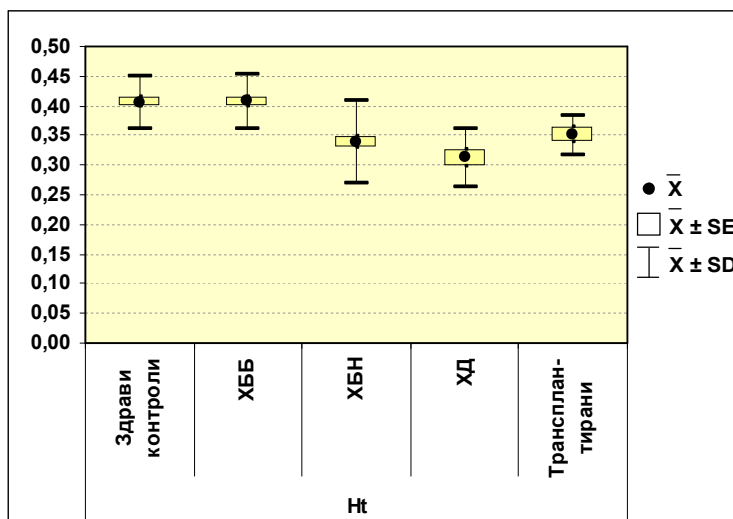
Връзката между бъбречното заболяване и показателите – хемоглобин и хематокрит е сигнификантна (**Таблица 7**). Те са свързани преди всичко с бъбречната недостатъчност, тъй като не се наблюдава значима разлика между контролната група и групата с ХББ, за хемоглобина $p=0,5671$ и хематокрита $p=0,8955$. Средните стойности на тези показатели са представени на **Фигура 23 и 24**.

Таблица 7. Тестова статистика – резултати от теста ANOVA

Показател	F	df	p
Hb	23,17 (F)	4; 46	<0,0001
Ht	16,89 (F)	4; 43	<0,0001



Фигура 23. Средни стойности на Hb.



Фигура 24. Средни стойности на Ht.

Хемоглобинът се понижава сигнификантно от средно 141,4 g/l на 114,9 g/l при групата с ХБН ($p < 0,0001$), понижава се още повече на 105,0 g/l при болните на хемодиализа ($p < 0,0001$), и отново се повишава на 127,0 g/l при трансплантираните болни. Повишението на хемоглобина при трансплантираните е сигнификантно в сравнение с болните на хемодиализа ($p = 0,0061$) и показва пресичането на един много важен механизъм за поддържането на кардиореналния синдром [335]. Промените в хематокрита се развиват паралелно и затова няма да се коментират отделно. 10% от болните с ХБН получават еритропоеинов препарат. Почти всички болни от групата на хемодиализа получават еритропоеинов и железен препарат, но сравнително малко достигат прицелните стойности на хемоглобина както се вижда от графиката. Това още веднъж потвърждава по-сложният характер на анемичния синдром при болни с ХБН и хемодиализно болни и най-вече участието на хроничното възпаление - „inflammation anaemia„ [322,305]. Всъщност процесите са много по-сложни и засягат както утилизацията на желязо, чрез засягане производството на хептидин от черния дроб и функцията на макрофагите, така и функцията на еритропоеина чрез разстройване на сигналната каскада от цитокините [325]. Значение има разбира се и вторичният хиперпаратиреоидизъм [52].

Анемията води до увеличаване на сърдечният индекс. Хроничното нарастване на сърдечния индекс причинява ремоделиране на еластичните артерии, каквито са аортата и каротидите [277]. В резултат на това ремоделиране се задебелява интима-медия комплекса и се развива артериосклероза. И двата механизма са в основата на съдовото увреждане на таргетните органи. Анемията може да е предизвикана от хроничната бъбречна недостатъчност и хроничната сърдечна недостатъчност, но може и самата тя да ги предизвиква. Процесите са свързани и взаимно се

усложняват. Те са неизменна част от взаимодействията при кардиореналния синдром [325].

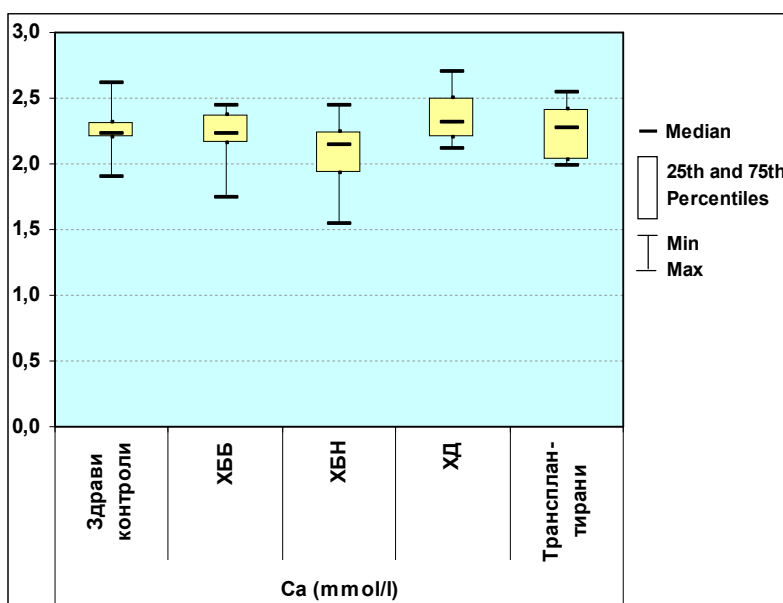
5.5.5. Промени в калциево-фосфорния метаболизъм.

Изследвана е връзката между калциево-фосфорния метаболизъм и бъбречното заболяване. Резултатите показват сигнификантна връзка със степента бъбречната увреда (**Таблица 8**).

Таблица 8. Тестова статистика – резултати от теста на *Kruskal-Wallis*.

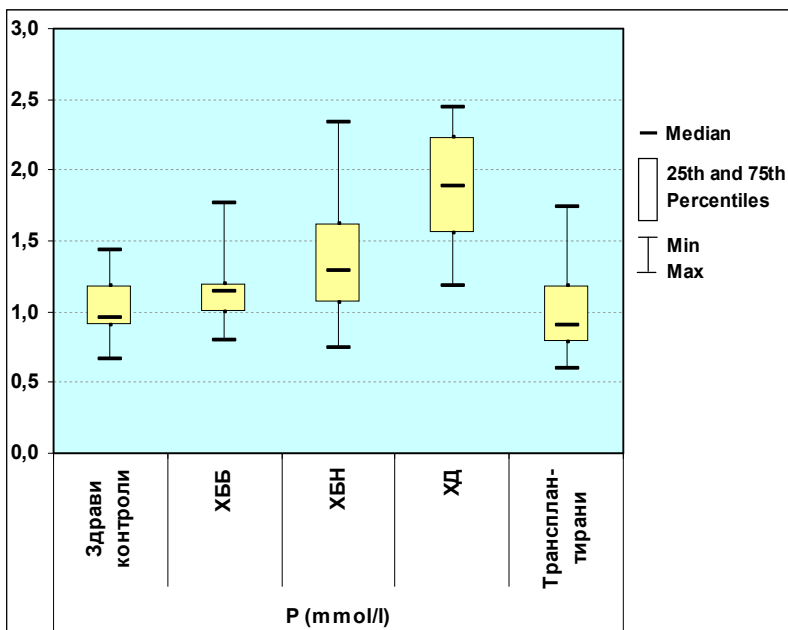
Показател	X ²	Df	p
Ca	23,42	4	<0,001
P	48,94	4	<0,0001

Средните стойности на серумния калций в контролната група, групата с ХББ и трансплантираните са много близки съответно 2,23 mmol/l, 2,24 mmol/l и отново 2,23 mmol/l (**Фигура 25**).



Фигура 25. Средни стойности на Ca.

Серумния калций прогресивно намалява с влошаването на гломерулната филтрация и въпреки, че средните стойности при цялата група с ХБН са в долните граници на нормата (2,14 mmol/l), в сравнение с контролната група се наблюдава значима разлика ($p < 0,0001$). При някои болни дори достигат екстремно ниски стойности от порядъка на 1,6 mmol/l. При хемодиализно болните серумния калций се движи в границите на нормата или малко над нея. На хемодиализно болните сме изследвали и паратхормон (iPTH), като при почти всички той показва повишени стойности. Всички пациенти на хемодиализа получават терапия повлияваща калциево-фосфорната обмяна. Серумният калций винаги се разглежда паралелно със серумния фосфор и от посочената графика се вижда прогресивното нарастване на фосфора с напредването на бъбречната недостатъчност. Най-високи са стойностите при болните на хемодиализно лечение (**Фигура 26**).



Фигура 26. Средни стойности на P.

Серумният фосфор при нашите болни започва да нараства още в групата с ХББ макар и несигнификантно ($p=0,0618$). Едно от обясненията е, че може би това е свързано с хипоалбуминемията при някои от тях. При групата с ХБН нараства значимо в сравнение с контролната група ($p<0,0001$) и още повече при групата на хемодиализа ($p<0,0001$). При групата след трансплантация средните стойности на серумния фосфор са близки до тези на контролната група ($p=0,0832$). Явно това е фактора обясняващ благоприятното повлияване на дегенеративните промени по съдовете при пациентите след трансплантацията и оттам отново прекъсване на друг важен патогенетичен механизъм за утежняване на кардиореналния синдром.

Артериалните калцинози са по-интензивни и ранни при пациентите с ХБН в сравнение с общата популация [327, 160, 333,]. Подобни са и нашите наблюдения.

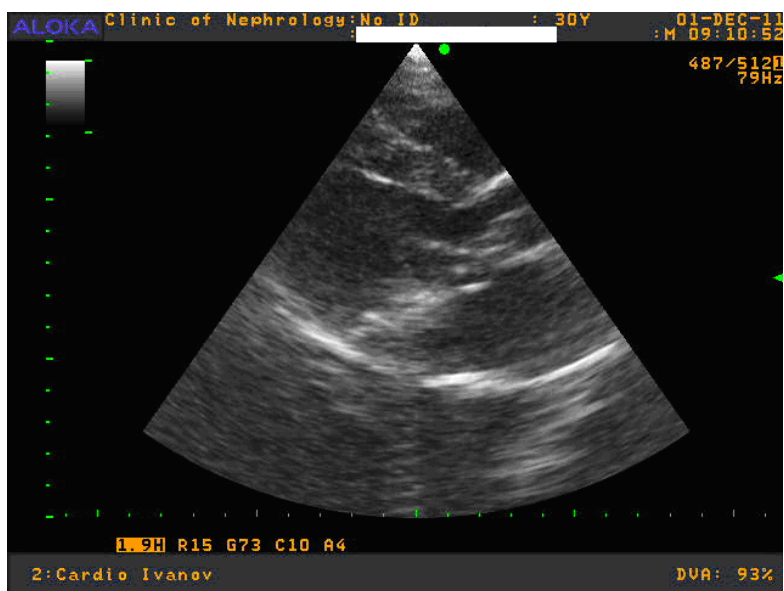
5.3. Плаки на каротидните артерии и наличие на калцификати.

Наблюдава се значима връзка между степента на бъбречното увреждане и наличието на калцификати по аортата, митралния клапен пръстен, предимно задното митрално платно и подклапен апарат ($p=0,0327$) (Таблица 9).

Таблица 9. Честота на калцификатите, плаките и резултати от точния тест на Фишер.

Показател		ХББ n (%)	ХБН n (%)	ХД n (%)	Транспл. n (%)	Р
Калцификати	не	32 (91,4)	47 (78,3)	12 (60)	11 (91,7)	0,0327
	да	3 (8,6)	13 (21,7)	8 (40)	1 (8,3)	
Плаки на КА	не	20 (57,1)	30 (50)	7 (36,8)	8 (66,7)	0,3720
	да	15 (42,9)	30 (50)	12 (63,2)	4 (33,3)	

Честотата на плаките на каротидните артерии не показва такава връзка ($p=0.372$).



Снимка 1. Тежки калцификати по митралната клапа при млада 30 годишна жена на хемодиализно лечение.

Редица проучвания показват, че няма връзка между тежестта на бъбречната недостатъчност и честотата и големината на атеросклеротичните плаки [220,283,223]. При метаанализ на проучвания до 2007 г. Nickols и сътр. не установяват сигнификантни разлики в обема и големината на плаките между болните с гломерулна филтрация под 60 ml/min и тези над 60 ml/min. Това изследване отново показва, че бъбречната недостатъчност като самостоятелен рисков фактор променя съдовете повече по типа на артериосклероза, отколкото на атеросклероза. Тези морфологични промени водят до намаляване на еластичността и комплайанса и нарастване на ригидността на артериалната стена [160, 188,327,182].

5.4. Ехографски промени на бъбреците, сърцето и каротидните артерии свързани с възрастта

Здравите контроли бяха подбирани да са възрастово съотносими към другите групи и от посочените резултати се вижда промяната на някои параметри с възрастта. За да преценим връзката на показателите с възрастта, здравите контроли ги разделихме на три възрастови групи.

Участниците в проучването бяха без обичайните рискови фактори и с нормални стойности на контролираните лабораторни показатели.[99]

Таблица 10. Описателна статистика на бъбречните показатели в Група I по възрастови групи.

Показател	Възрастова група	N	Mean	SD	Median	Min	Max
eGFR	<40	6	117,74	33,30	104,67	93,12	180,63
	40-60	21	96,67	9,23	94,17	90,34	128,48
	>60	11	91,97	1,06	91,76	90,60	94,59
RRI	<40	6	0,58	0,04	0,57	0,54	0,65
	40-60	21	0,57	0,03	0,57	0,53	0,66
	>60	11	0,63	0,04	0,63	0,57	0,69
RVp	<40	5	34,80	2,98	33,70	31,90	39,30
	40-60	20	35,54	7,81	37,05	20,80	49,35
	>60	10	39,40	9,28	36,68	27,20	53,30
RVd	<40	5	14,55	2,26	14,55	11,90	17,70
	40-60	20	15,33	3,34	15,15	9,30	22,85
	>60	10	13,86	3,99	13,23	8,90	22,15

Таблица 11. Описателна статистика на сърдечните показатели в Група I по възрастови групи.

Показател	Възрастова група	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Ao	<40	6	31,5	4,1	31,0	27,0	37,0
	40-60	21	31,9	4,5	31,0	24,0	43,0
	>60	11	33,7	2,1	33,0	31,0	37,0
LA	<40	6	31,5	4,5	31,5	25,0	38,0
	40-60	21	30,6	4,7	31,0	22,0	39,0
	>60	11	34,5	3,1	33,0	30,0	40,0
RV	<40	5	22,6	1,5	22,0	21,0	25,0
	40-60	11	24,7	2,5	24,0	21,0	29,0
	>60	5	23,6	2,1	23,0	22,0	27,0
TDV	<40	6	55,2	11,9	52,3	43,9	70,5
	40-60	21	49,6	12,7	54,1	29,1	68,5
	>60	9	52,0	9,5	50,6	39,8	72,1
TSV	<40	6	14,7	2,0	14,1	12,5	17,8
	40-60	21	14,3	5,3	15,3	6,3	23,8
	>60	9	15,9	3,6	16,0	10,3	21,7
SV	<40	6	40,6	10,3	39,2	30,3	52,7
	40-60	21	35,8	9,7	37,4	22,4	60,3
	>60	9	36,0	6,7	34,5	29,5	50,4
EF	<40	6	73,2	3,5	73,5	67,8	77,2
	40-60	21	71,7	5,0	71,7	63,4	79,3
	>60	11	69,7	3,6	70,1	65,5	76,1
FS	<40	6	42,3	3,0	42,6	37,9	45,8
	40-60	20	40,9	4,1	41,5	33,7	47,0
	>60	9	39,0	3,2	38,3	35,9	45,1
LMI	<40	6	77,2	19,4	79,9	46,9	104,4
	40-60	21	78,6	24,3	74,9	45,7	129,4
	>60	10	86,9	18,3	91,8	62,5	121,0

E	<40	6	0,71	0,10	0,74	0,54	0,80
	40-60	21	0,65	0,12	0,66	0,42	0,88
	>60	11	0,61	0,11	0,61	0,43	0,81
A	<40	6	0,44	0,09	0,43	0,31	0,59
	40-60	21	0,44	0,13	0,45	0,21	0,71
	>60	11	0,58	0,15	0,58	0,32	0,81
E/A	<40	6	1,70	0,42	1,66	1,24	2,20
	40-60	21	1,51	0,52	1,38	1,09	3,51
	>60	11	1,07	0,25	1,15	0,64	1,41
DT	<40	6	192,0	11,5	192,0	171,0	203,0
	40-60	21	194,6	15,7	199,0	160,0	224,0
	>60	11	225,4	39,5	214,0	182,0	299,0
IVRT	<40	6	76,7	4,1	75,0	75,0	85,0
	40-60	21	86,3	9,5	85,0	75,0	107,0
	>60	11	99,0	8,6	96,0	85,0	107,0
Sm	<40	6	0,13	0,02	0,12	0,11	0,17
	40-60	21	0,13	0,03	0,13	0,09	0,18
	>60	11	0,11	0,02	0,10	0,09	0,13
Em	<40	6	0,20	0,04	0,19	0,16	0,25
	40-60	21	0,15	0,03	0,14	0,12	0,25
	>60	11	0,12	0,02	0,12	0,08	0,15
Am	<40	6	0,14	0,04	0,14	0,11	0,21
	40-60	21	0,12	0,03	0,12	0,06	0,24
	>60	11	0,12	0,02	0,12	0,10	0,16
Em/Am	<40	6	1,42	0,36	1,27	1,10	1,92
	40-60	21	1,34	0,43	1,23	0,86	2,83
	>60	11	0,97	0,22	0,92	0,67	1,40
E/Em	<40	6	3,67	0,57	3,62	3,00	4,44
	40-60	21	4,33	0,88	4,13	2,84	6,58
	>60	11	5,38	1,43	5,17	3,58	7,56

Таблица 12. *Описателна статистика на показателите на каротидните артерии в Група 1 по възрастови подгрупи.*

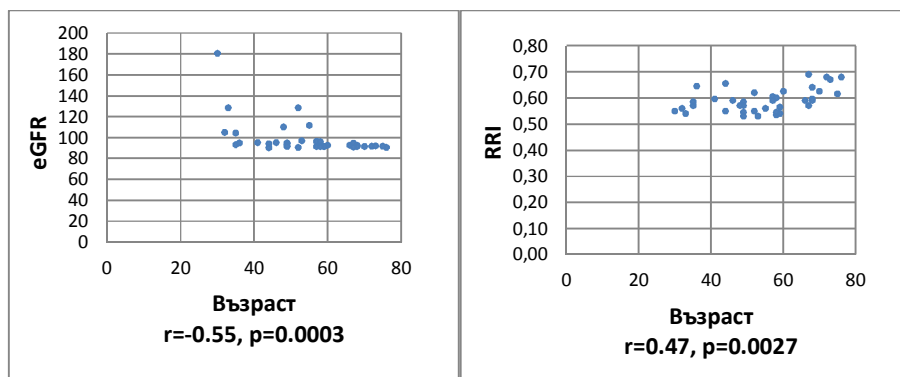
Показател	Възрастова група	N	Mean	SD	Median	Min	Max
IMT	<40	6	0,53	0,04	0,50	0,50	0,60
	40-60	21	0,58	0,05	0,60	0,50	0,70
	>60	11	0,75	0,14	0,70	0,60	1,10
CARl	<40	6	0,64	0,02	0,63	0,61	0,66
	40-60	21	0,62	0,03	0,62	0,56	0,68
	>60	11	0,66	0,04	0,66	0,61	0,72
CVp	<40	3	27,8	9,5	31,0	17,1	35,3
	40-60	18	23,3	8,7	22,6	14,2	47,2
	>60	8	27,0	8,2	29,5	13,9	35,8
CVd	<40	3	9,8	3,1	10,3	6,4	12,6
	40-60	18	8,7	3,6	8,2	5,3	20,5
	>60	8	8,6	2,5	9,2	5,1	11,2

Промени с възрастта бяха отчетени при някои ехографски и Доплер-ехографски параметри на бъбреците, сърцето и каротидните артерии.

Резистивният индекса на бъбреците се покачва с възрастта, но рядко достига стойности по-големи от 0,70. При нашите изследвания стойностите на RRI се движат от 0,53 до 0,69 с медиана – 0,59. (RRI) се променя сигнификантно с напредване на възрастта. ($p=0,0027$ при корелационен коефициент $r=0,42$) (**Фигура 27**). С възрастта не се променят съществено и пиковата и диастолната скорост на бъбречния кръвоток (**Таблица 10**). За съжаление ехографски не можем да установим

структурата на бъбречните съдове, поради малкият им размер и трудната визуализация. Подобни резултати получава Knapp R et al.

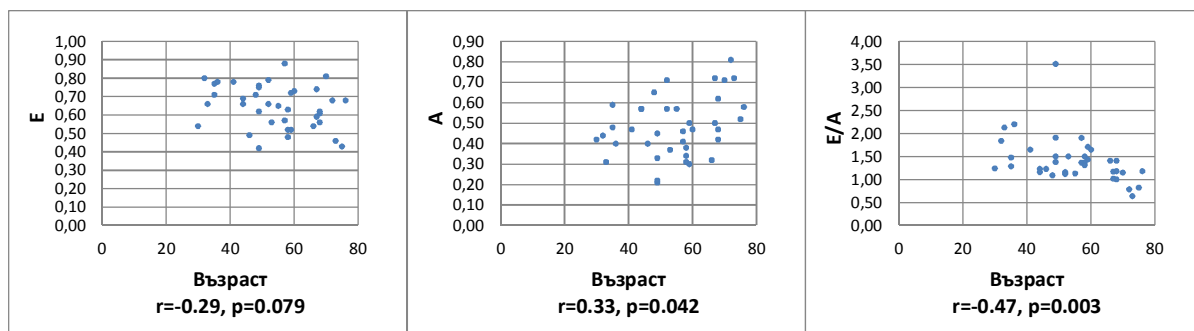
Показателите на бъбреците, при които е разкрита корелационна връзка са представени на **Фигура 27**.



Фигура 27. Корелационна връзка между възрастта и някои бъбречни показатели.

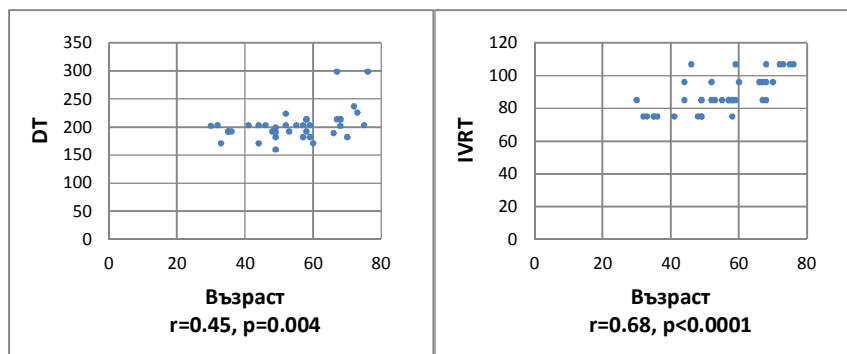
Лявокамерната мускулна маса и индекс не се променят съществено с възрастта (**Таблица 11**), но се променя структурата на миоцитите и това се отразява на трансмитрния кръвоток и движението на сърдечните стени [348]. Вълната E намалява и съотношението E/A обикновено е <1 над 65 годишна възраст. E-вълната при здравите контроли се движи от 0,42 до 0,88 m/s с медиана – 0,66 , а A-вълната от 0,21 до 0,81 с медиана – 0,47. E/A – отношението също се движи в широки граници от 0,64 до 3,45, като високите стойности при здрави и млади хора са в резултат на еластичността на лявата камера с висок комплайнс и голяма всмукваща сила. Както се вижда от таблицата по-долу корелационният коефициент при E-вълната е ($r=0,29$ при $p=0,079$) не показва зависимост от възрастта, докато при A-вълната корелационният коефициент е ($r=0,33$ при $p=0,042$) и показва много слаба зависимост. За отношението E/A нашите резултати

показват силна зависимост от възрастта и обикновено след 65г. то е трайно < 1 . ($r=0,47$ и $p=0,003$) (Фигура 28).



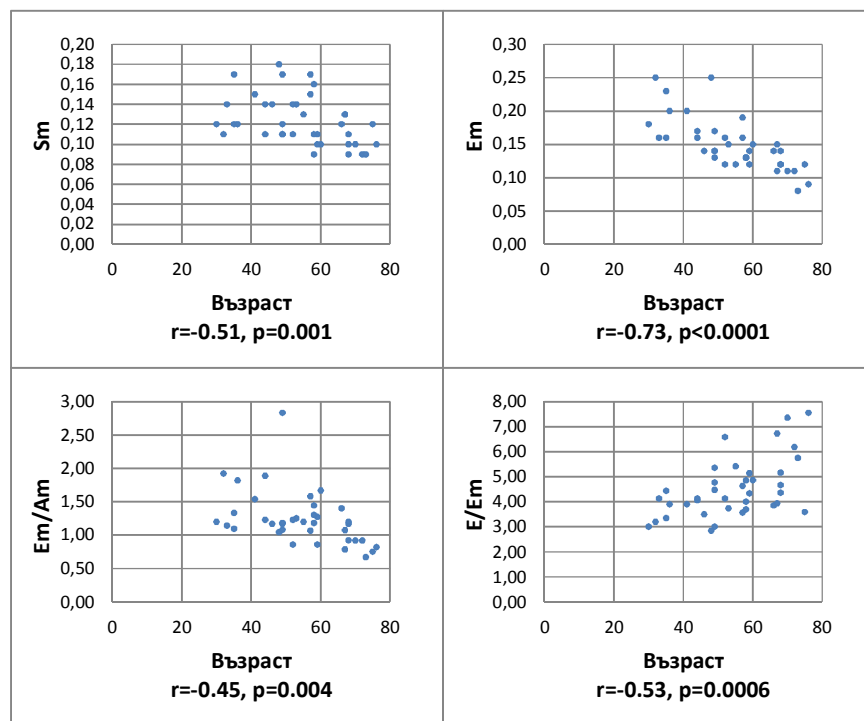
Фигура 28. Корелационна връзка между възрастта и показателите E-вълна, A-вълна и отношението E/A.

С възрастта се удължават сигнификантно DT ($p=0,004$) и IVRT ($p=0,0001$) и това удължаване отразява намалението на комплайанса на лявокамерния миокард в резултат на натрупване на колагенови влакна и промяна в структурата на миоцитите. Ние установихме, че корелационната връзка на IVRT е по-силна от тази на DT (Фигура 29). Диастолната дисфункция при възрастни не е свързана с лявокамерна хипертрофия, уголемено ляво предсърдие и повишено налягане на лявокамерно пълнене.



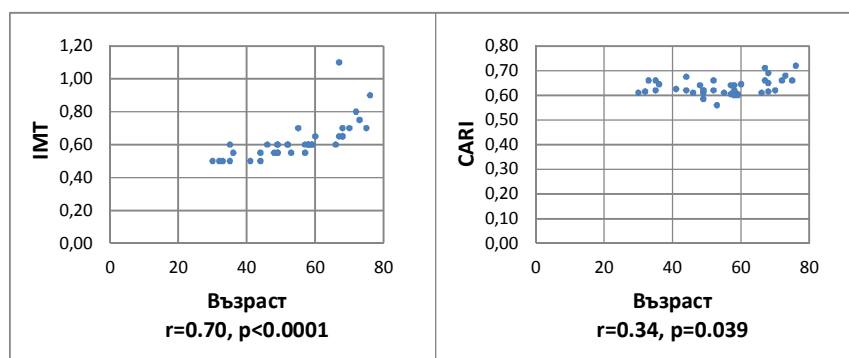
Фигура 29. Корелационна връзка между възрастта и показателите DT и IVRT.

От Таблица 11 се вижда, че големината на лявото предсърдие, LMI и отношението E/Em не надхвърлят нормалните стойности с напредването на възрастта. Показателят Em (p=0,0001) и отношението Em/Am (p=0,004), трайно намаляват с напредването на възрастта. А отношението E/Em (p=0,0006), отразяващо директно налягането на лявокамерно пълнене никога не преминава 10, както се вижда от диаграмата по-долу. Показателят Sm характеризиращ систолната функция на лявата камера се движи в нормални граници с напредването на възрастта, но показва тенденция към намаляване и корелационна връзка с възрастта. (r=0,51 при p=0,001) Най-силна е корелационната връзка с възрастта на показателя Em.(r=0,73)



Фигура 30. Корелационна връзка между възрастта и показателите Sm, Em, Em/Am, E/Em.

С възрастта нараства и дебелината на ИМТ, но рядко достига стойности над 1 мм. при липса на други рискови фактори. ($r=0,70$ при $p=0,0001$) Промените в CARI с възрастта са много по-малки ($r=0,34$ при $p=0,039$) Неговите стойности рядко достигат 0,70 (**Фигура 31**). Ще видим по-нататък много интересни зависимости между тези показатели при бъбречно заболяване с преразпределение на течности и особено при хемодиализно болни отново с преразпределение на течности, вероятно свързани с процесите на авторегулация на мозъчното кръвообращение и чувствителността на барорецепторите. Пиковата и диастолната скорост също не показват значими различия с възрастта (**Таблица 12**).



Фигура 31. Корелационна връзка между възрастта и показателите ИМТ и CARI.

5.5. Промени в бъбречния кръвоток при бъбречно заболяване, бъбречна недостатъчност и при трансплантирани.

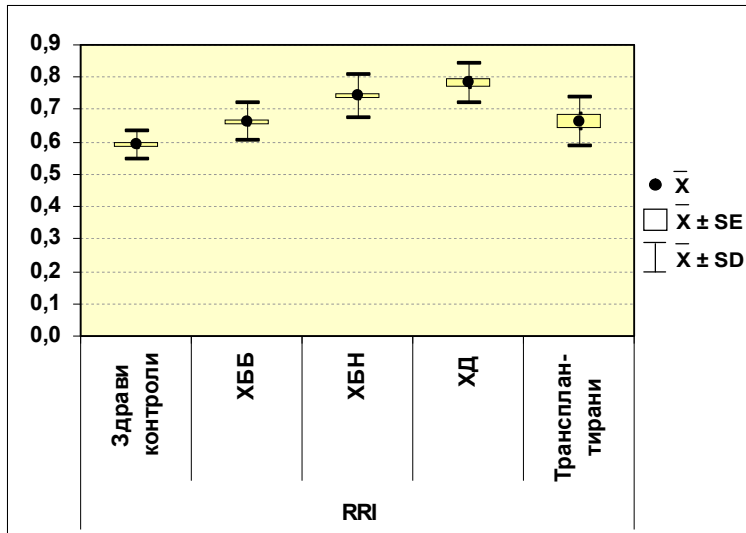
RRI от една страна се променя с възрастта, но от друга страна при бъбречно заболяване зависи от основният патологичен процес и е в обратна корелация с креатининовия клирънс. С напредването на бъбречната недостатъчност резистивния индекс на бъбреците се увеличава

значително и се наблюдава сигнификантна връзка (**Таблица 13**). Сигнификантна е връзката и с пиковата и с крайната диастолна скорост.

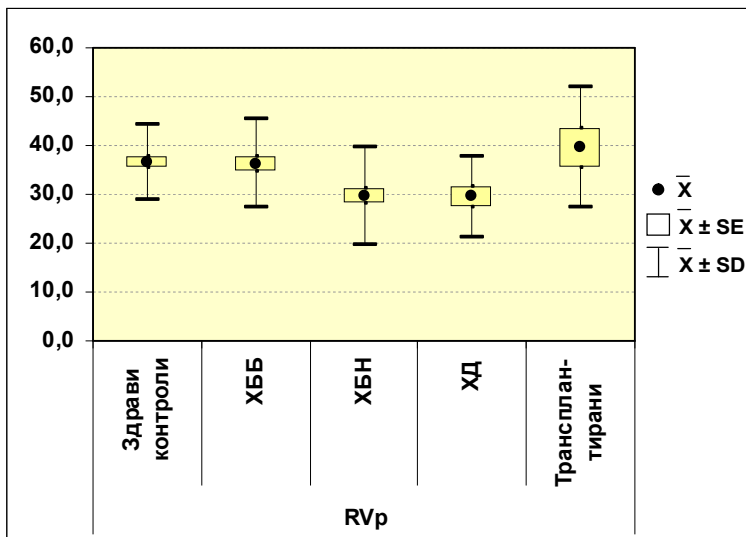
Таблица 13. Тестова статистика – резултати от теста ANOVA.

Показател	F	dfs	p
RRI	50,08	4; 156	<0,0001
RVp	5,08	4; 147	0,0007
RVd	37,42	4; 146	<0,0001

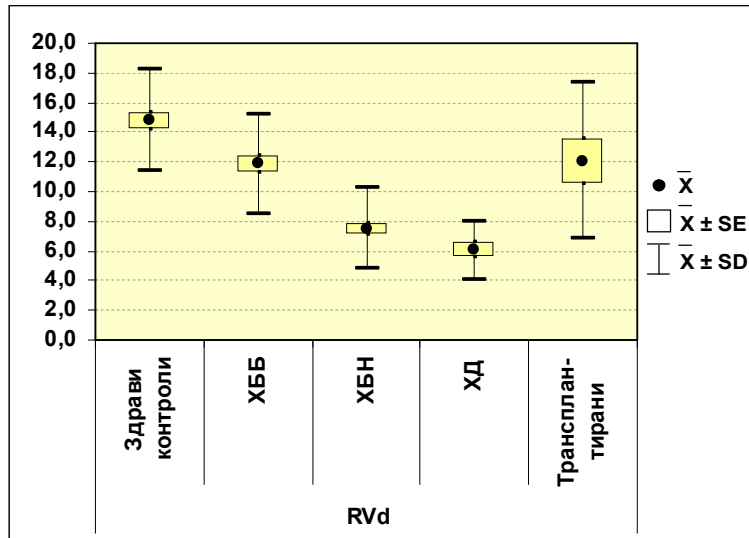
От **Фигура 32** се вижда, че RRI е сигнификантно по-висок при групата с ХББ в сравнение със здравите контроли ($p < 0,0001$) и се увеличава също със сигнификантна разлика при болните с ХБН и тези на хемодиализно лечение ($p < 0,0001$). RRI намалява значително при групата след бъбречна трансплантация и има тенденция към нормализиране ($p = 0,003$). Повечето пациенти изследвани от нас имат нормален RRI след трансплантация с изключение на един пациент, който има значително влошена бъбречна функция, креатининов клирънс 19,43 ml/min и съответно висок резистивен индекс - 0,79. Няма сигнификантна разлика в пиковите скорости между здравите контроли и пациентите с ХББ ($p = 0,9102$), но има изразена сигнификантна разлика между диастолните скорости между двете групи ($p = 0,0006$). Средните стойности на тези две скорости са представени на **Фигура 33** и **Фигура 34**. Можем да направим важният извод, че повишаването на резистивния индекс при бъбречна увреда без бъбречна недостатъчност се дължи на увеличаване разликата между систолната и диастолната скорост, но за сметка на намаляването на диастолната без значима промяна на систолната.



Фигура 32. Средни стойности на RRI.



Фигура 33. Средни стойности на RVp.



Фигура 34. Средни стойности на RVd.

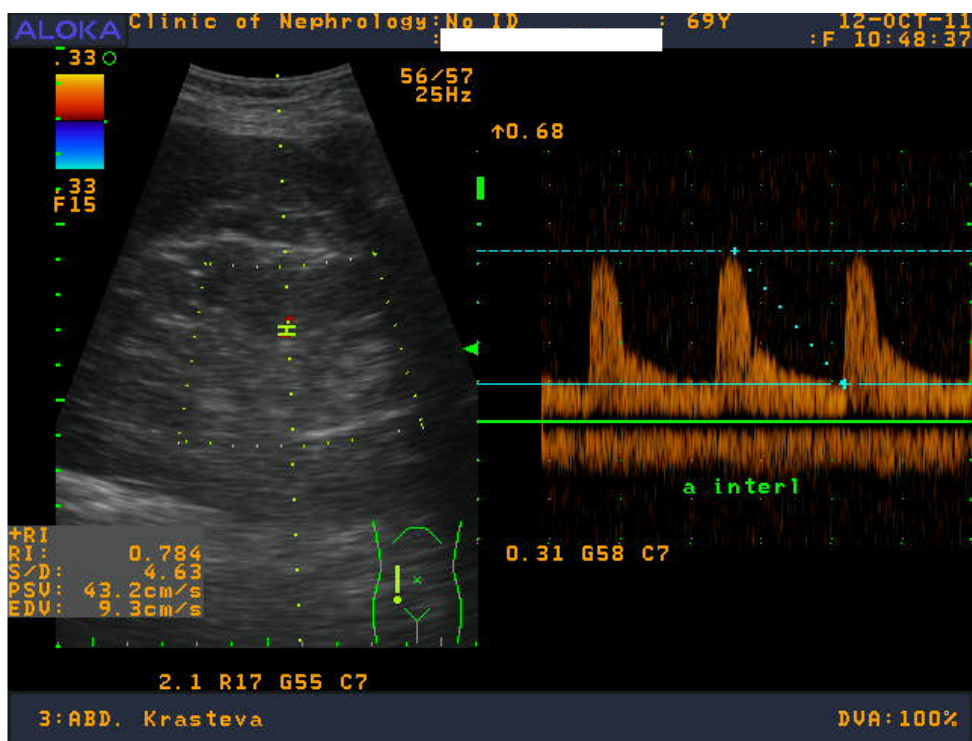
Резистивният индекс на бъбреците се покачва в групата с ХБН в сравнение с тези с ХББ, което показва, че разликата между систолната и диастолната скорост се увеличава. Сistolната скорост намалява сигнификантно ($p=0,0021$), но намалява още повече диастолната скорост ($p<0,0001$). Много интересни са данните при сравняване на тези показатели между групите с ХБН и ХД. Има сигнификантно значимо, но не голямо покачване на RRI ($p=0,0245$), систолната скорост не се променя значимо ($p=0,9520$) и отново покачването на RRI се дължи на сигнификантното намаляване на диастолната скорост ($p=0,0218$). Трябва да отбележим, че при трима от 19 болни изобщо не успяхме да регистрираме вътребъбречен кръвоток при болните на хемодиализа, поради тежката нефросклероза. Интересно е да се подчертае, че и тримата болни нямаха остатъчна диуреза. При всички болни при които успяхме да извършим изследването интерлобарните артерии не се изобразяваха и спектралния анализ се извършваше на ниво сегментарни клонове. Това прави сравнимостта на данните с групата на ХБН недостатъчно прецизна и трябва да се взема предвид при анализирането им. Интерлобарните съдове

не се изобразяваха и при болните с ХБН с по-напреднали промени в бъбреците и по-силно намалена гломерулна филтрация. По принцип изследването на резистивният индекс на по-големите съдове показва и по-високи стойности [99]. При трима от тях, при които се изобразяваха и двата бъбрека, не успяхме да регистрираме кръвоток от единия бъбрек поради силно напреднали промени и бяха взети стойностите само на другия бъбрек.

Сравняването на показателите на бъбречния кръвоток между групата на ХД и тази след трансплантация показва нормализиране на RRI като се покачат сигнификантно както систолната, така и диастолната скорост. RRI спада от средно 0,79 на 0,64. ($p=0,0027$). Пиковата систолна скорост се покачва сигнификантно ($p=0,0337$), но не толкова значително, колкото диастолната скорост ($p=0,0002$).

Както отбелязват различни автори не е коректно идентифицирането на резистивният индекс с периферната съдова резистентност, защото той едновременно отразява и резистентността и комплайанса на съдовете [78,79]. Може би внимателното анализиране на хемодинамичните промени при различните видове бъбречни увреди ще хвърли повече светлина върху този важен проблем. В достъпната ни литература сме срещали множество статии анализиращи повишаването на резистивният индекс с влошаване на бъбречната функция, но не сме срещнали пручване анализиращо промените на отделните съставни части, а именно динамиката на пиковата и диастолната скорост. Нашите изследвания показват, че пиковата скорост намалява малко с влошаване на бъбречната функция, но значително повече намалява диастолната скорост. Основната функция на бъбреците е да поддържат стабилността на хемодинамиката и тяхната съдова структура е устроена по особен начин – те имат две капилярни мрежи. Ехографски се изследват интерлобарните артерии, които са разположени доста преди капилярните мрежи и промените могат само косвено да отразят тези в

капилярните мрежи – гломерулна и перитубулна. При различни патологични процеси постепенно отпадат цели нефрони и кръвотока се шънтира. Вероятно организмът компенсира като се намалява първо диастолната скорост, която осигурява непрекъснатост на процеса, а след това и систолната. Организмът постъпва целесъобразно като намалява и преустановява перфузията на нефункциониращи структури. От хемодинамиката е известно, че високата диастолна скорост е характерна за артериите хранещи паренхимни органи. В случая ниските диастолни скорости може би отразяват влошаването на функцията им, т.е. най-вероятно шънтирането на кръвта от нефункциониращите нефрони. За разлика от останалите тъкани и органи регулацията на бъбречния кръвоток не зависи от метаболизма им, защото само 8% от кръвотока се използва за метаболитни нужди. Повече от 90% от кръвотока на бъбреците е свързан с функцията им и това е от съществено значение за неговата регулация. Може би значение има и намаления комплајнс на аортата и големите еластични артерии и възможността им да служат за еластичен резервоар в диастола и оттам да поддържат висока диастолна скорост в паренхимните артерии от типа на реналните. Намалената възможност потенциалната енергия на еластичните съдове да се преръща в кинетична през време на диастолата, може би също стои в основата на намалената диастолна скорост на вътребъбречните съдове. Тук отново можем да обясним това състояние със засягането на съдовете предимно по артериосклеротичен тип при бъбречна недостатъчност. Такова обяснение прави резонно въвеждането на понятието артериоренален синдром от Gerard London през 2012 г. [185, 186,187,188,189,190,191].



Снимка 2. Пациентка с бъбречна недостатъчност и висок RRI. Ясно личи голямата разлика между систолната и диастолната скорост и оскъдното кръвоснабдяване.

5.6. Промени в показателите на сърцето при бъбречно заболяване, бъбречна недостатъчност и при трансплантирани.

Резултатите от анализа на връзката между морфологичните и хемодинамични показатели на сърцето и степента на бъбречното заболяване са представени на **Таблица 14**.

От изследваните показатели единствено при E-вълната и Am не се установи връзка.

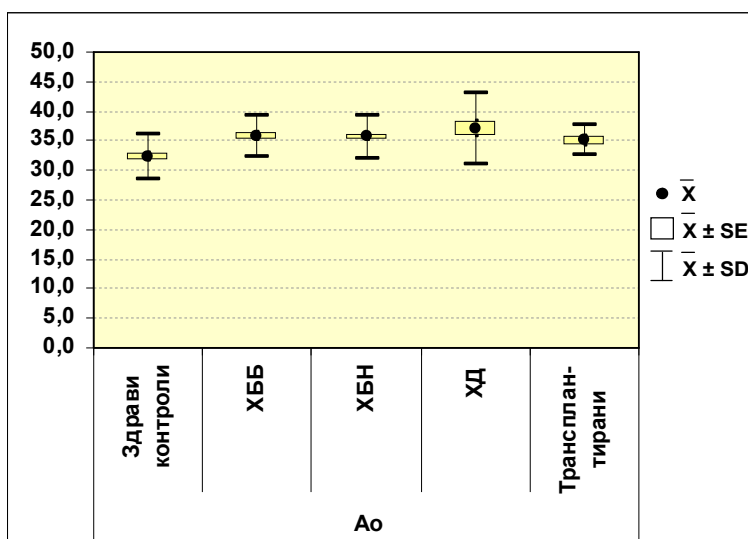
Таблица 14. Тестова статистика – резултати от теста ANOVA и непараметричния тест на Kruskal-Wallis.

Показател	Статистика	df	p
Ao	6,23 (F)	4; 160	0,0001
LA	25,25 (F)	4; 48	<0,0001
RV	30,13 (X)	4	<0,0001
TDV	6,41 (F)	4; 157	0,0001
TSV	7,67 (F)	4; 53	0,0001
SV	2,66 (F)	4; 157	0,0345
EF	6,99 (F)	4; 54	0,0001
FS	4,57 (F)	4; 154	0,0016
LMI	38,30 (F)	4; 48	<0,0001
E	1,30 (F)	4; 49	0,2816
A	9,86 (F)	4; 157	<0,0001
E/A	26,97 (X)	4	<0,0001
DT	8,00 (F)	4; 54	<0,0001
IVRT	16,26 (F)	4; 53	<0,0001
Sm	20,25 (X)	4	0,0004
Em	14,07 (F)	4; 160	<0,0001
Am	1,40 (X)	4	0,8436
Em/Am	9,52 (F)	4; 51	<0,0001
E/Em	41,53 (X)	4	<0,0001

(X) – тест на Kruskal-Wallis

(F) – тест ANOVA

Има проучвания, които намират корелация между размерите на аортата и диастолната функция на лявата камера [49,349]. Вероятно това се дължи на ранното връщане на рефлекторната вълна в късната систола, а не в началото на диастолата при напредване на съдовите промени и оттам затрудняване на диастолната функция. С това може би е свързано и разширяването на възходящата аорта. Ние установихме, че между контролната група и болните с ХББ средните стойности на размерите на аортата се покачват сигнификантно от 32,3 mm. на 35,8 mm. ($p < 0,0002$). Най-вероятно това се дължи на големия процент хипертоници в групата с ХББ - 74,3%. Не намираме сигнификантна разлика в размерите на аортата между групите с ХББ и ХБН ($p = 0,8926$), с ХБН и ХД ($p = 0,3712$) и групата на ХД и трансплантирани ($p = 0,5973$), но между тях няма и съществена разлика в честотата на артериалната хипертония ($p = 0,0636$). Но така или иначе максимални размери са регистрирани при болните на хемодиализа, които в 100% имат артериална хипертония. Средните стойности на размерите на аортата са представени на **Фигура 35**.

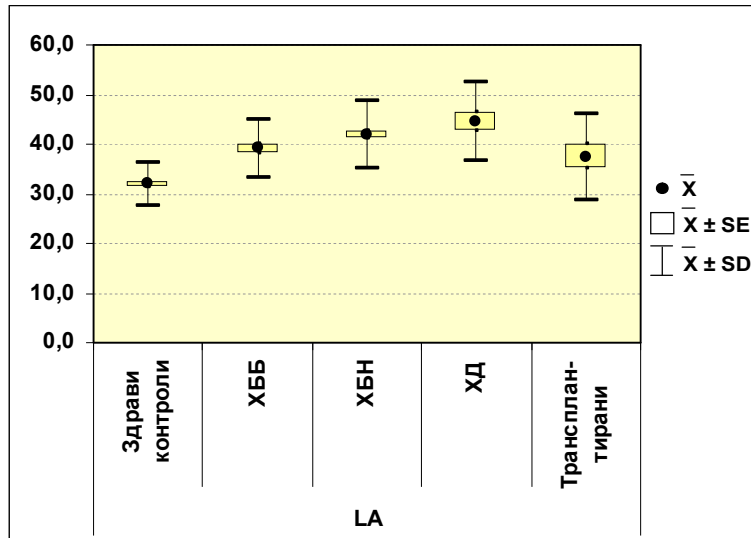


Фигура 35. Средни стойности на Ao.

Важни са промените, които настъпват в размерите на лявото предсърдие с влошаване на бъбречната функция, защото те косвено, когато се тълкуват заедно с показателите на трансмитралния кръвоток и лявокамерната хипертрофия показват налягането на лявокамерно пълнене при синусов ритъм, липса на значима клапа лезия и запазена помпена функция. Налягането на лявокамерно пълнене е важен показател в оценката на кардиореналния синдром, защото до голяма степен определя съдбата на болните [61,297, 298,212,214].

От **Фигура 36** може да се види, че лявото предсърдие се увеличава паралелно с напредване на бъбречната увреда и най-големи размери има при групата на хемодиализа. При трансплантираните, въпреки, че размерите варират в сравнително широки граници, отчетлива е тенденцията за намаляване размерите на лявото предсърдие. Тези промени могат най-добре да се обяснят с прекъсване на патогенетичните механизми на взаимни увреди при кардиореналния синдром, с нормализиране на гломерулната филтрация, преодоляване на анемичния синдром и оттам намаляване на налягането на лявокамерно пълнене.

Отчетливо сигнификантна е разликата в големината на лявото предсърдие между здравите контроли и групата с ХББ ($p < 0,0001$). По-малка, но сигнификантно значима е между групите с ХББ и ХБН ($p < 0,0418$). Няма сигнификантна разлика в големината на лявото предсърдие между групата с ХБН и ХД ($p = 0,1615$), но има сигнификантна разлика между групата с ХББ и тези на хемодиализа ($p = 0,0062$). Между хемодиализната група и тази на трансплантираните разликата е сигнификантна ($p = 0,0418$). Не се установява сигнификантна разлика в големината на лявото предсърдие между групата с ХББ и трансплантираните ($p = 0,4062$). Подобни са резултатите от проучванията и на други автори [61,62,63,64,65,330,328].

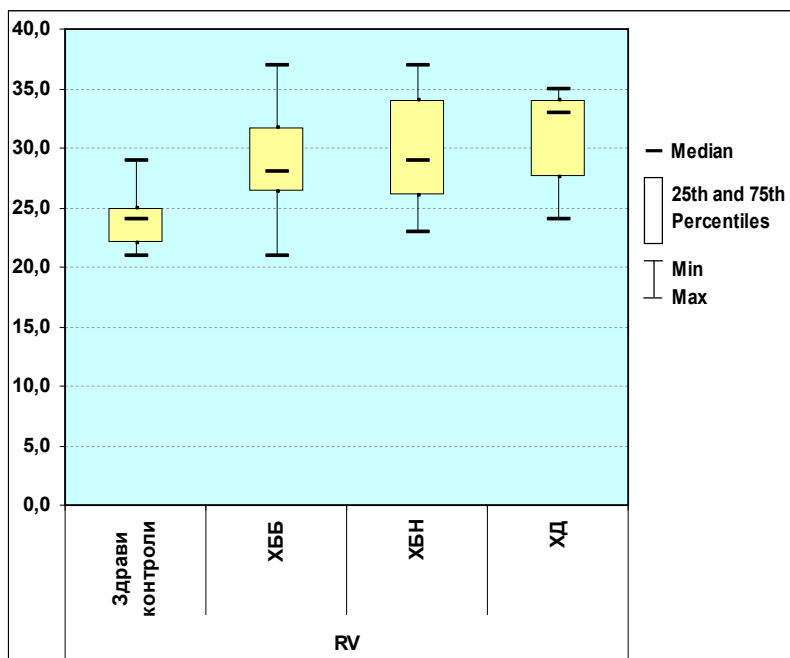


Фигура 36. Средни стойности на LA.

Сигнификантно по-големи размери на дясната камера отчетохме между контролната група и тази с ХББ ($p=0,0028$), както и между контролната група и групата с ХБН ($p<0,0001$). Не установихме разлика в големината на дясната камера между групите с ХББ и ХБН ($p=0,2976$) и между тези с ХБН и ХД. Средните стойности на размерите на този показател са представени на **Фигура 37**. В литературата е описана по-голяма честота на дилатация на дясната камера при хемодиализно болни. Смята се, че това се дължи на по-голямата честота на пулмонална хипертония във връзка с артерио-венозната фистула [350,336,337,341]. Нашето изследване не потвърждава тези данни. Ние не намерихме по-голяма честота на пулмонална хипертония при изследваните от нас болни.

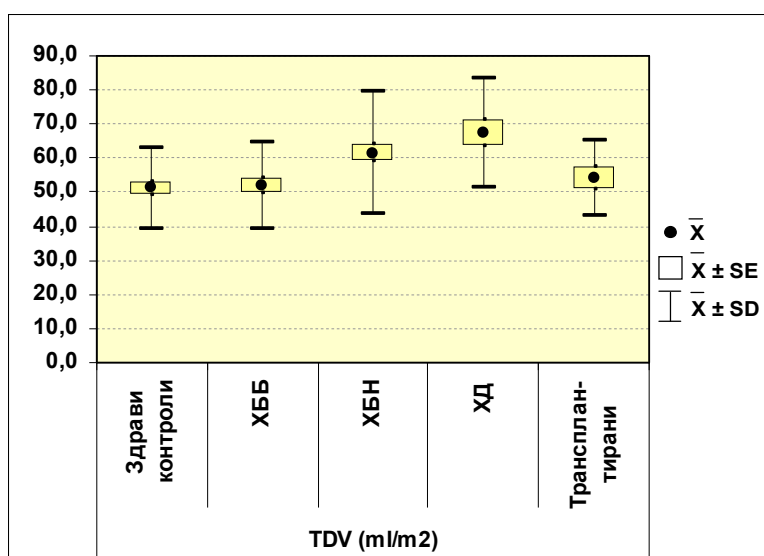
Пулмонална хипертония установихме при четирима болни от групата с ХБН. При тримата имаше намалена помпена функция, нарушена регионална кинетика на базата на прекаран миокарден инфаркт, белодробен застоен пулмонална хипертония, разширена v. cava inf, разширени хепатални вени и двупосочен венозен кръвоток на бъбреците тип „напред-назад“. При този тип кръвоток в систола венозната кръв се

движи към трансдюсера и се багри в червено като имитира артериален кръвоток, а в диастола се багри в синьо, нормален цвят за венозния бъбречен кръвоток. При четвъртия пациент пулмоналната хипертония се дължеше преди всичко на тежка диастолна дисфункция от рестриктивен тип. Фракцията му на изгласкване беше съхранена, но имаше перикарден и плеврален излив. Интересното при тези пациенти беше, че и четиримата бяха диабетици от дълги години на инсулинолечение с изразени промени на бъбречните съдове с висок RRI и ниски диастолни скорости. Повишеното венозно налягане на бъбречните вени е важно в патогенезата на кардиореналния синдром и води до чувствително намаляване на гломерулната филтрация и допълнително натоварване на сърцето [92,94]. Смята се, че в повечето случаи това е водещия механизъм на бъбречно увреждане при сърдечна недостатъчност, а не както се приемаше доскоро хипоперфузията на бъбреците в резултат на сърдечна недостатъчност напред. Доказано е, че повишеното налягане в бъбречните вени повишава активността на RAAS [298].



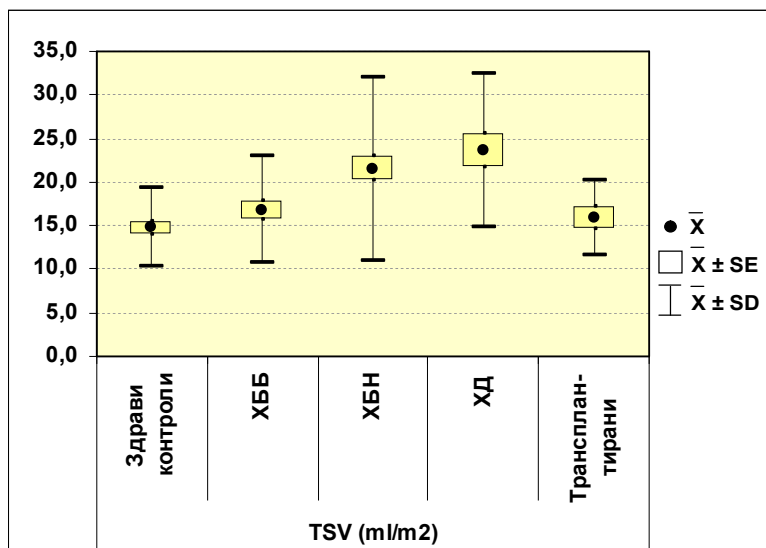
Фигура 37. Средни стойности на RV.

От следващата графика (**Фигура 38**) става видно, че теледиастолния обем не се променя значимо между здравите контроли и ХББ ($p=0,7912$), но се променя значимо между ХББ и ХБН ($p=0,0065$) и незначимо между ХБН и ХД ($p=0,1990$). Значима е промяната на теледиастолния обем между групите на хемодиализа и трансплантираните, като при последните той намалява ($p=0,0098$).



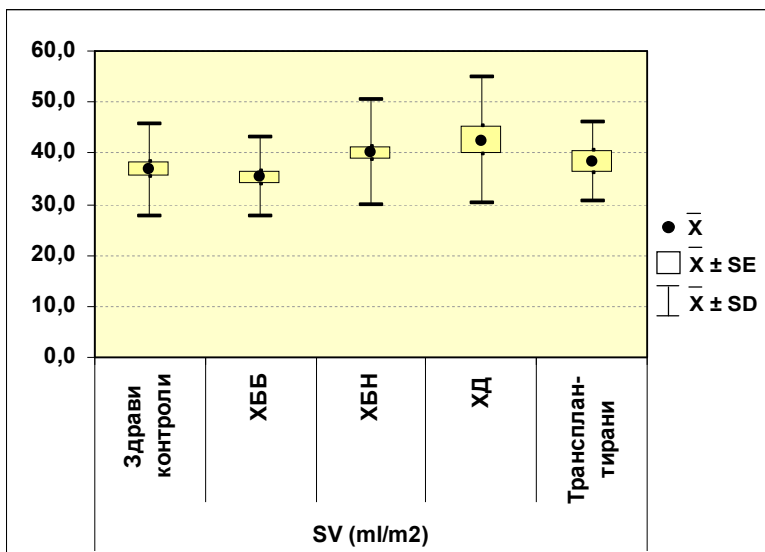
Фигура 38. Средни стойности на TDV.

Телесистолния обем (**Фигура 39**) несигнификантно се променя между контролната група и ХББ ($p=0,1159$), но сигнификантно между групата с ХББ и групата с ХБН ($p=0,0331$). Отново несигнификантна е промяната между групата с ХБН и тази на хемодиализа ($p=0,1085$), но сигнификантна между тази на хемодиализа и трансплантираните ($p=0,0047$).



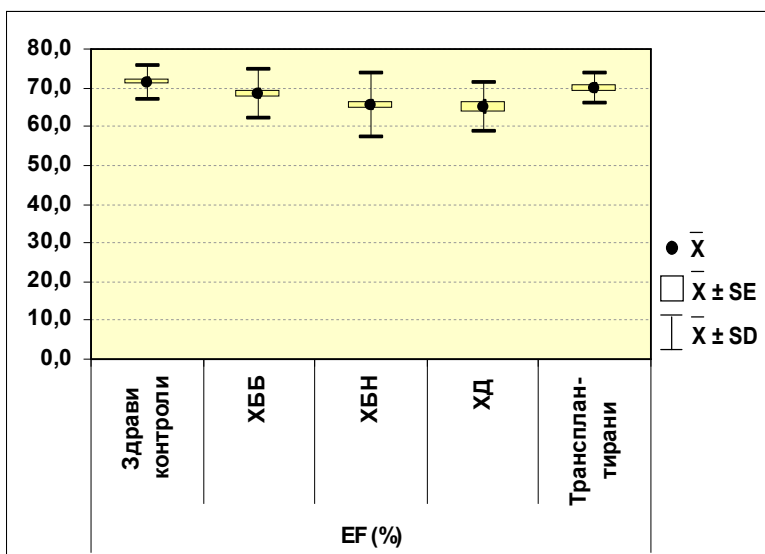
Фигура 39. Средни стойности на TSV.

Производна на тези величини е ударния обем (**Фигура 40**). Вижда се, че има известно намаляване, макар и несигнификантно на средните стойности на ударния обем между контролите и болните с ХББ ($p=0,4825$), което най-вероятно е свързано с компарментализацията на течности при част от тези болни с нефрозен синдром. Сигнификантно е увеличението на ударния обем между групите с ХББ и ХБН ($p=0,0213$), но несигнификантно между групите с ХБН и ХД ($p=0,3941$). Няма сигнификантна разлика между ударния обем на хемодиализно болните и трансплантантите ($p=0,1099$), но от графиката, се вижда, че част от болните на хемодиализа имат значително по-високи максимални стойности от тези след бъбречна трансплантация. Подобни резултати получават и други автори [119,120,121,122,153]. При болните на хемодиализа ехографското изследване е правено при изминали минимум 18 часа от последната диализа, което е прието като стандарт за по-добра сравнимост. Преразпределянето на течности при хемодиализните процедури също е много важен фактор при болните и влияе на сърдечните показатели [357].



Фигура 40. Средни стойности на SV.

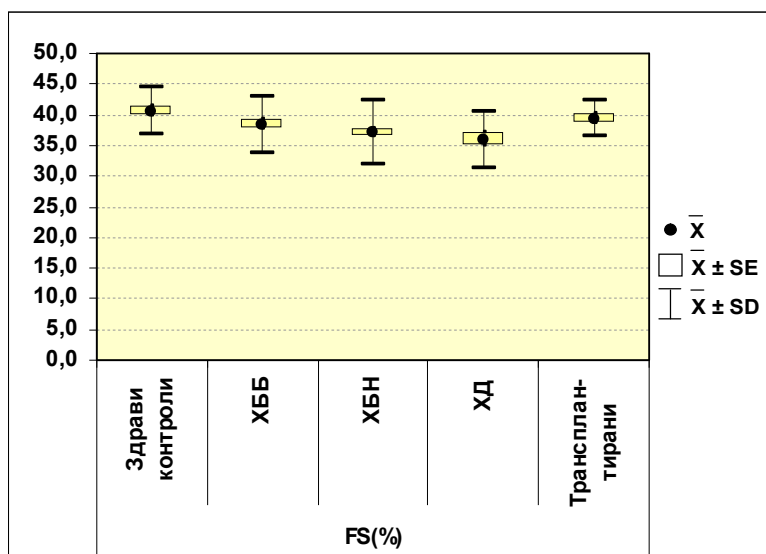
Показателите на помпената функция на сърцето от конвенционалното ехографско изследване и TDI – EF, FS и Sm се разглеждат заедно, за по-голяма прегледност и сравнимост. Средните им стойности са представени на **Фигури 41, 42 и 43**.



Фигура 41. Средни стойности на EF.

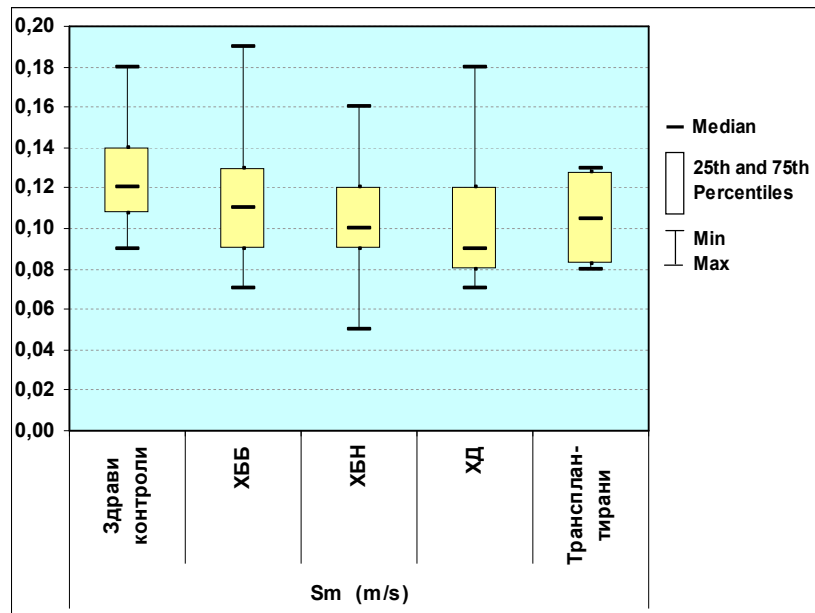
Фракцията на изтласкване (EF) е сигнификантно намалена при сравняване между контролната група и тази с ХББ ($p=0,0234$). Сигнификантна е разликата между двете групи и при сравняване на фракцията на скъсяване (FS) ($p=0,0320$). Същевременно показателят Sm от TDI не показва значими различия между тези две групи ($p=0,0976$).

Когато се анализират тези показатели между контролната група и групата с ХБН и при трите изследвани величини разликата е сигнификантна съответно ($p<0,0001$) за EF, ($p=0,0008$) за FS и ($p=0,0001$) Sm. Фракцията на изтласкване намалява средно от 71,4% при контролната група на 65,5% при групата с ХБН, а фракцията на скъсяване от 40,6% на 37,3%. Sm от средно 0,09 при контролната група спада на 0,05 при групата с ХБН.



Фигура 42. Средни стойности на FS.

Подобни са резултатите и при анализа на стойностите между контролната група и групата на хемодиализа. Фракцията на изтласкване намалява средно от 71,4 на 65,0 ($p=0,0001$), фракцията на скъсяване от средно 40,6 на 36,0 ($p=0,0002$), а Sm от средно 0,09 на 0,07 ($p=0,0013$).



Фигура 43. Средни стойности на Sm.

Няма сигнификантна разлика между контролната група и групата на трансплантираните в помпените показатели. За фракцията на изтласкване съответно ($p=0,5941$), за фракцията на скъсяване ($p=0,5669$) и за Sm ($p=0,0914$), което показва подобряване на помпените показатели след трансплантацията, но с тези данни не бива да се спекулира, защото групата на трансплантираните е сравнително малка, пациентите в нея са по-млади, а и на трансплантация обичайно отиват пациенти в сравнително по-добро общо състояние. Подобни резултати получават и Pirat и сътр.

Относно използването на различните показатели за оценка на помпената функция при различните групи от посочените резултати се вижда, че и трите показателя са надеждни, но възможностите за по-точна преценка се повишават при комплексното им използване [346,355,356,357].

Даните от литературата показват, че лявокамерната хипертрофия е важен прогностичен фактор за сърдечносъдовия морталитет [183,184,186,356]. Съчетанието на лявокамерна хипертрофия с бъбречна

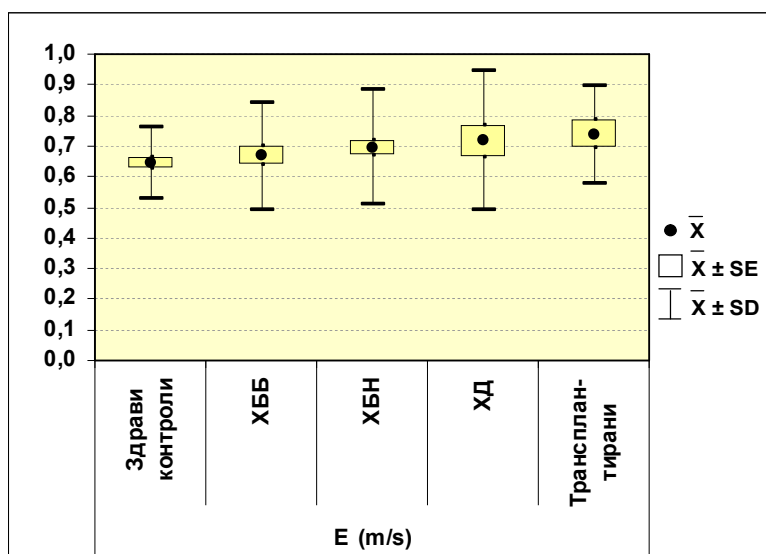
увреда и бъбречна недостатъчност влошава общата прогноза на пациентите [220].

При сравняване на този показател (**Фигура 44**) между контролната група и групата с ХББ се установява нарастване на средните стойности от 80,6 g/m² на 124,1 g/m². ($p < 0,0001$). Стойностите на индекса на лявокамерната маса нарастват значително при пациентите с ХБН на 156,4 g/m² в сравнение с тези с ХББ ($p = 0,0040$). Нарастват значително още при пациентите на хемодиализа и достигат до 187,8 g/m² в сравнение с тези с ХБН ($p = 0,0040$), докато при болните след трансплантация отново са в стойности близки до тези с ХББ – 121,3 g/m². Дори да приемем факта, че средната възраст на трансплантираните е по-малка средно с около 8 години, и че вероятно изходните им стойности са били по-добри, благоприятният ефект на трансплантацията върху този много важен рисков фактор е очевиден. При хемодиализно болните имаме пациенти на възраст между 20 и 30 години с много тежка лявокамерна хипертрофия и тежки калцификати по аортата, клапите, подклапния апарат, които значително влошават тяхната прогноза. Благоприятното повлияване на артериалната хипертония, анемичния синдром, нарушенията в серумните липиди, нарушенията в калциево-фосфорната обмяна, метаболитните нарушения вероятно са довели до прекъсване на редица патологични вериги обратно развитие на лявокамерната хипертрофия.

Лявокамерната хипертрофия се очертава като един стабилен и важен показател за оценка на сърдечните промени и сърдечно-съдовия риск при бъбречно болни [50,356]. Подобни на нашите резултати получават и Masugata и сътр. Този показател е важен и по друга причина. Той не показва значима промяна с възрастта, но много значима с напредване на бъбречната недостатъчност. Такива показатели, променящи се съществено и паралелно обикновено имат важно значение в оценката на патологичния процес.

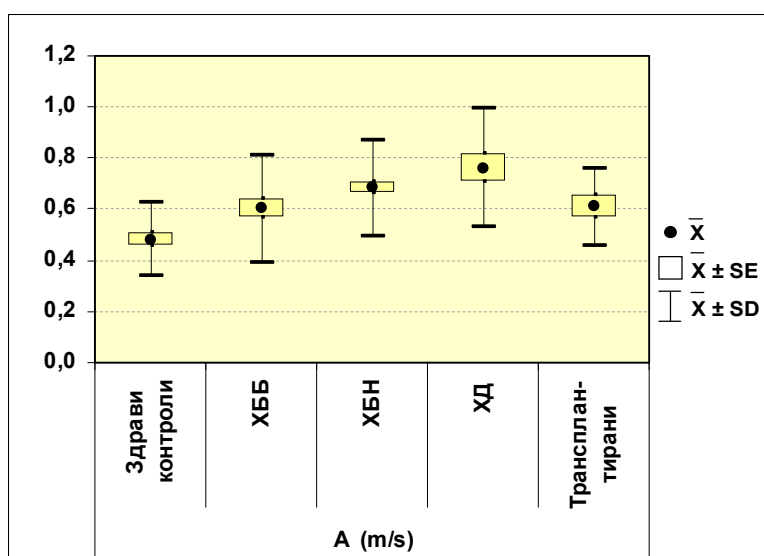
При изследване на показателите, характеризиращи диастолната функция на лявата камера отново използваме същият комплексен подход за по-добра сравнимост на резултатите и на техните диагностични способности. Изследвахме показателите на трансмитралния кръвоток DT-децелерационно време, IVRT – време на изообемна релаксация на лявата камера, E, A вълна и E/A съотношение. Тези показатели зависят от преднатоварването и се променят двупосочно в хода на задълбочаване на диастолната дисфункция, като се стига до т.нар. „псевдонормализиране”. Поради това сами по себе си не могат да бъдат надеждни за оценка. Освен това DT, IVRT и E/A показват зависимост от възрастта. Тяхната стойност може да се повиши ако се разглеждат във връзка с лявокамерната хипертрофия и уголемяването на лявото предсърдие като индикатор за повишено налягане на лявокамерно пълнене [75,186,216,349,214,215].

E-вълната при нашите изследвания не показва сигнификантна разлика между отделите групи, но A – вълната показва **Таблица 14**



Фигура 45. Средни стойности на E-вълната.

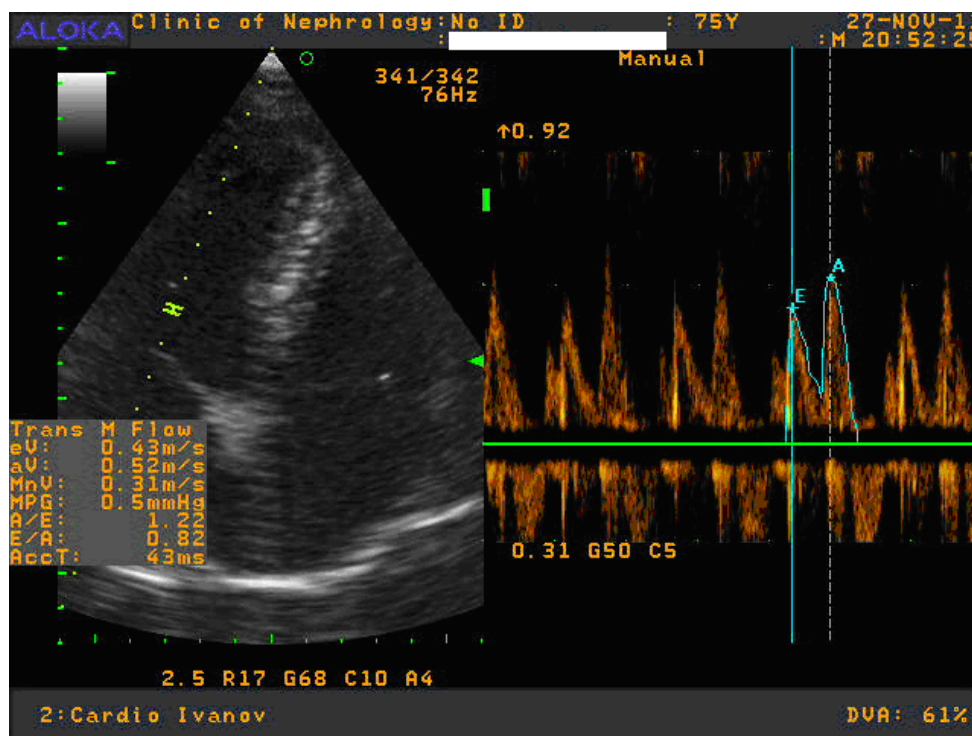
Скоростта на А- вълната сигнификантно се покачва от 0,48 м/сек.средна стойност при контролната група на 0,60 м/сек при групата с ХББ ($p=0,0059$). Също сигнификантно е повишението на скоростта на 0,68 м/сек при ХБН, 0,76 м/сек при хемодиализно болните и отново 0,68 м/сек при трансплантираните. Както се вижда от изнесените стойности единствено сигнификантна е разликата в средните скорости на А-вълната между групите с ХББ и хемодиализираните ($p=0,0156$).



Фигура 46. Средни стойности на А-вълната.

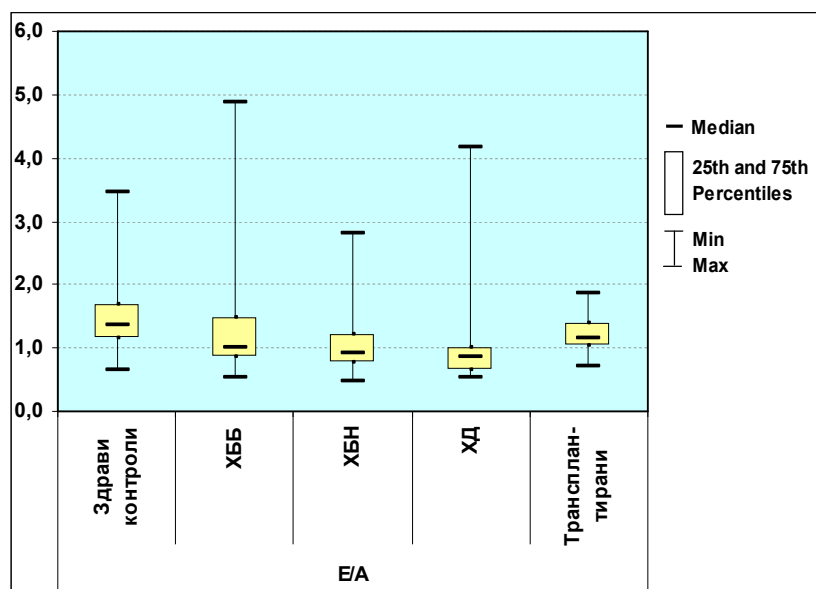
Докато високата Е вълна и повишеното отношение Е/А са резултат на висок комплайанс и голяма всмукваща сила на лявата камера при млади и здрави, то при болни с напреднала диастолна дисфункция са резултат на ригидност на лявата камера при високо налягане на лявокомерно пълнене. То дава възможност за бърза ориентация за еластичните свойства на лявата камера още по време на изследването, като се съобрази с лявокамерната хипертрофия и големината на лявото предсърдие и помпената функция [75,214,215,216].

При контролната група Е/А отношението (Таблица 12) е 1,37, спада при групата с ХББ на 1,0 ($p=0,0056$), още повече при групата с ХБН – 0,92 ($p<0,0001$) и най-много при хемодиализната група 0,86 ($p<0,0001$). При трансплантираните болни Е/А отношението е 1,12 и разликата с контролната група е несигнификантна ($p=0,0633$). Сигнификантна е разликата макар и не силно изразена между групите с ХББ и ХД ($p=0,0287$).



Снимка 4. Диастолна дисфункция по типа на забавена релаксация..

Голямото отношение регистрирано при групите с ХББ, ХД и ХБН на Е/А е несъмнено при пациенти с рестриктивен тип диастолна дисфункция.

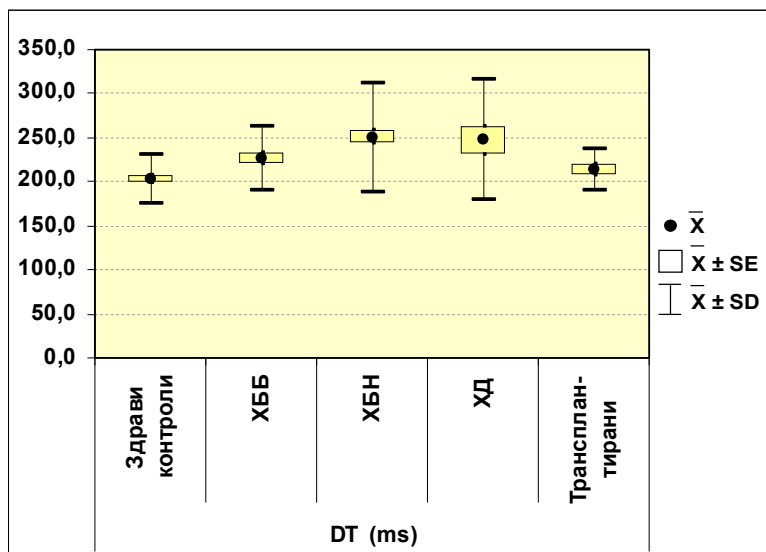


Фигура 47. Средни стойности на E/A.

Времето на децелерация показва тенденция към удължаване при групите с ХББ, ХБН и ХД. От **Таблица 12** се вижда, че ако вземем предвид лявокамерната хипертрофия, която много значимо се увеличава при тези групи, като най-силно изразена е при хемодиализната група и сравним с тенденцията едновременно някои от стойностите на DT при тези болни да са по-малки от 200 msec, то веднага става ясно за преобладаването на рестриктивен тип диастолна дисфункция с напредване на бъбречната недостатъчност. Най-често това се среща при болните на хемодиализа. Подобна връзка можем да направим и като вземем предвид големината на лявото предсърдие. Най-добра преценка при тези болни при запазена фракция на изтласкване можем да направим като вземем предвид комплексно и двата показателя. В такива случаи емперично е доказано, че $DT < 153$ msec със сигурост говори за налягане на лявокамерно пълнено по-голямо от 20 mm.Hg [349,75,353,214,215].

Средните стойности на DT при контролната група е 203,1 msec, при болните с ХББ е 225,9 msec ($p=0,0038$), при ХБН е 250,5 msec ($p<0,0001$), а при болните на хемодиализа леко намалява—246,0 msec ($p=0,0011$). Както

се вижда от **Фигура 48** стойностите на DT се движат в много широки граници при пациентите с ХБН и ХД, което отново потвърждава за високи стойности на налягането на лявокамерно пълнене при част от тези болни. Това личи и от паралелните промени на отношението E/Em отразяващ директно налягането на лявокамерно пълнене (**Фигура 50**).

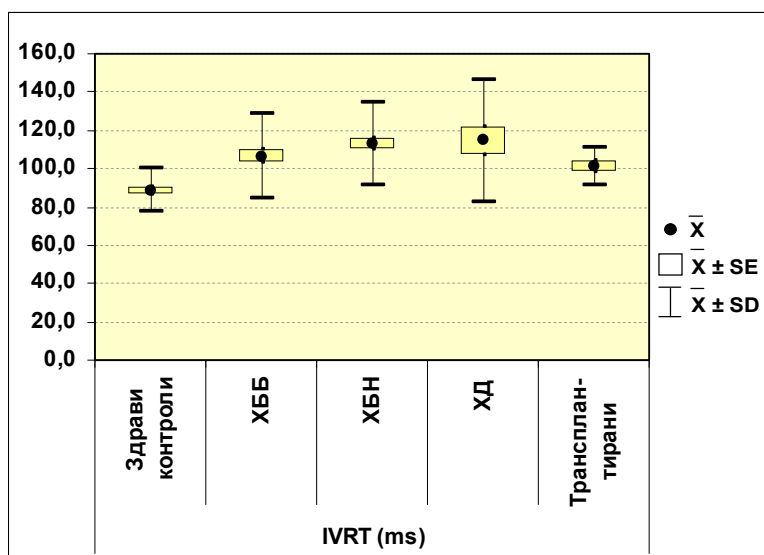


Фигура 48. Средни стойности на DT.

По подобен начин се променя и времето на изоволумна релаксация на лявата камера – IVRT (**Фигура 49**). Средната стойност на този показател при контролната група е 88,4 msec и се увеличава при при групата с ХББ на 106,4 msec ($p < 0,0001$), до 113,0 msec при тези с ХБН ($p < 0,0001$) и до 114,0 msec при групата на хемодиализа ($p < 0,0001$). При трансплантираните болни IVRT намалява в сравнение с тези на хемодиализа до средно 107,0 msec като разликата не е сигнификантна ($p = 0,2232$). Не е сигнификантна разликата между групата с ХББ и групата с ХБН ($p = 0,1607$), както и между групата с ХБН и ХД ($p = 0,8019$).

IVRT при сравняване между групата с ХББ и групата с ХБН не показва сигнификантна разлика. Честотата на по-тежка диастолна дисфункция със

скъсено време на изоволуметрична релаксация преобладава при болните с ХБН и промените се „уравновесяват“. Подобна е ситуацията и между пациентите с ХБН и ХД.



Фигура 49. Средни стойности на IVRT.

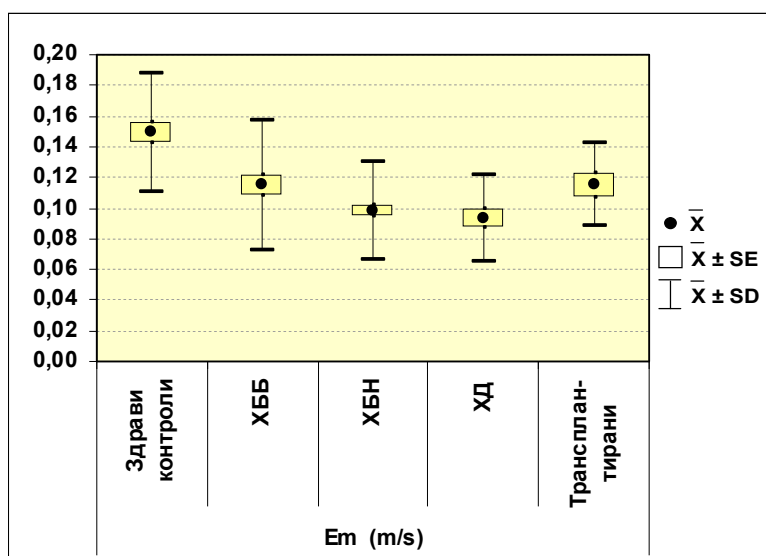
Когато показателите, които се променят двупосочно показват сигнификантни различия между групите, това означава, че броя на болните със забавена релаксация преобладава пред тези с „псевдонормален“ и рестриктивен тип диастолическа дисфункция.

Показателят Em от TDI паралелно и едностранно намалява с напредването на диастолическата дисфункция (**Фигура 50**). Той както и другите показатели отразяващи диастолическата функция от TDI не зависят от преднатоварването и нямат „ псевдонормален“ образ. Това им придава по-голяма сигурност за преценка и по-голяма независимост при проследяване.

Средната стойност на Em на контролната група е 0,15 m/sec при болните с ХББ средната стойност е 0,11 m/sec ($p < 0,0001$). При болните с ХБН средната стойност на Em е 0,10 m/sec, а при хемодиализно болните е 0,09 m/sec и е несигнификантна ($p = 0,5296$). Но за тези две групи в сравнение с контролите тя е значима ($p < 0,0001$). Средната стойност на Em

при трансплантираните отново се покачва и е 0,11 m/sec, като разликата с контролната група е сигнификантна. ($p=0,0115$).

От направените проучвания можем да заключим, че E_m , като показател характеризиращ ранната диастола намалява паралелно и добре корелира с влошаване на бъбречната функция и може да служи за диагностика и проследяване на пациентите с бъбречна увреда.

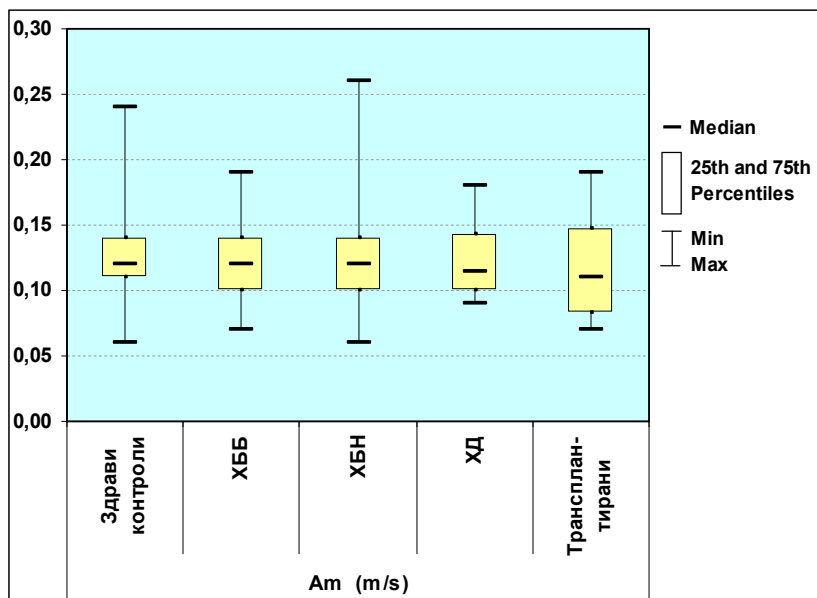


Фигура 50. Средни стойности на E_m .

Показателите E_m и A_m и тяхното отношение не зависят от преднатоварването и особено E_m , който трайно намалява с напредването на диастолната дисфункция може да се използва като надежден показател за нейната оценка [75,216,214,215].

Показателят, характеризиращ предсърдната фаза при движението на митралният клапен пръстен (A_m), почти не се променя с напредването на бъбречното увреждане, бъбречната недостатъчност и диастолата дисфункция. Това много добре личи от **Фигура 51** и този показател може да служи само когато се разглежда съвместно като съотношение с E_m . На **Фигура 52** са представени средните стойности на това съотношение.

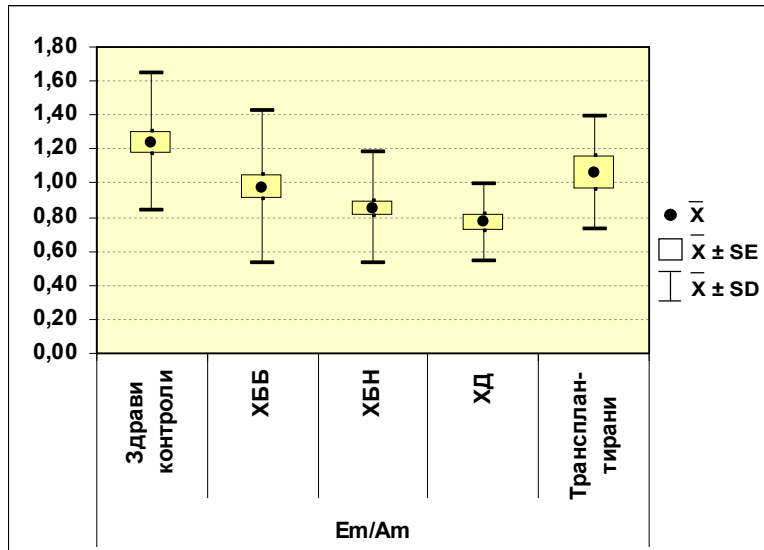
Ниски стойности на Am, кореспондиращи с ниските стойности на Em се срещат само при много тежка и необратима рестриктивна диастолна дисфункция [75]. При изследваните от нас болни не сме установили такава. Може би, защото тези болни са с тежка сърдечна недостатъчност, която е водеща и няма причина да постъпят в нефрологична клиника.



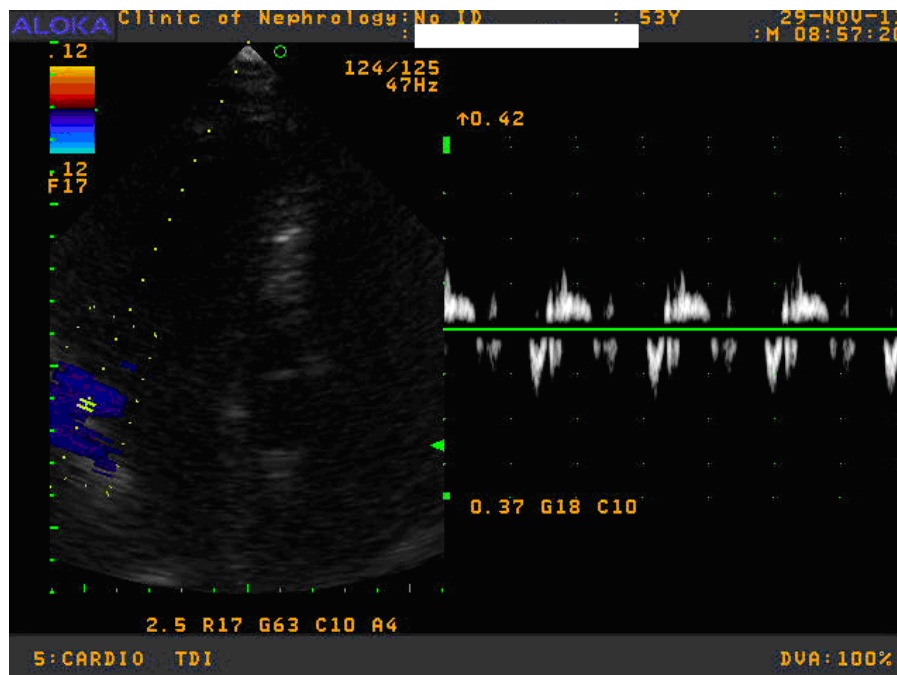
Фигура 51. Средни стойности на Am.

Отношението Em/Am е 1,24 при контролната група и има по-ниски стойности (0,98) при групата с ХББ ($p=0,0096$), намалява на 0,85 при групата с ХБН ($p<0,0001$), на 0,75 при болните на хемодиализа ($p<0,0001$) и отново има по-високи стойности до 0,89 при трансплантантите пациенти ($p=0,0488$).

Отношението Em/Am е комплексен и чувствителен показател за характеризиране на диастолната функция.



Фигура 52. Средни стойности на Em/Am.

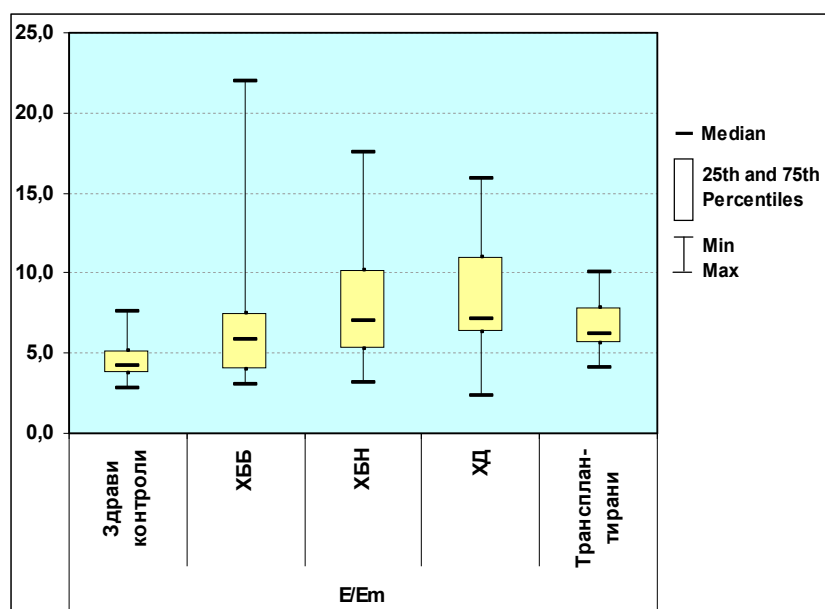


Снимка 5. TDI при пациент с диастолна дисфункция с ниска Em, нормална Am и намалено отношение Em/Am.

Но показателите на трасмитралния кръвоток, които зависят от преднатоварването, лявокамерата хипертрофия, големината на лявото предсърдие си имат и своите предимства. Чрез тях ориентировъчно може

добре и бързо да се прецени налягането на лявокамерно пълнене, което е особено важно за характеристиката на кардиореналния синдром. При съвместно използване на показателите на трансмитралния кръвоток и на TDI, оценката на диастолната функция може да бъде значително по-комплесна и по-точна [75,214,215,216].

E-вълната зависи преди всичко от преднатоварването, а Em зависи преди всичко от възможностите за релаксацията на лявата камера. В такъв случай тяхното отношение може сравнително точно да отрази налягането на лявокамерно пълнене [75].



Фигура 53. Средни стойности на E/Em.

От **Фигура 53** се вижда, че от контролната група няма случаи на отношение E/A над 10. От групата с ХББ средните стойности не надхвърлят 10, само при един болен с прекаран миокардени инфаркт стойността на отношението е 22 и отразява повишеното налягане на лявокамерно пълнене. При групата с ХБН няма толкова високи стойности, но част от стойностите доближават отношението 10, което се смята за

гранично. При хемодиализно болните част от тях имат отношение около и над 10. При трансплантираните отново отношението е по-ниско и е трайно под 10.

Средните стойности на контролите е 4,23 , а на пациентите с ХББ – 5,28 и е сигнификантно по-високо, макар и в рамките на нормата ($p=0,0018$). При останалите три групи средните стойности са по-високи от тези на групата с ХББ и разликата е сигнификантна в сравнение с контролите ($p<0,001$). Интересно е дали тя е сигнификантна и между самите групи . Ако сравним групата на ХББ с тази на ХБН разликата е сигнификантна ($p=0,0483$). Сигнификантна е и разликата между групата с ХББ с тази на ХД ($p=0,0398$). Между групата с ХБН и групата на хемодиализа няма сигнификантна разлика ($p=0,4421$), както и между групата с ХБН и трансплантираните пациенти ($p=0,3682$).

5.7. Промени в показателите на каротидните артерии при бъбречно заболяване, бъбречна недостатъчност и трансплантирани.

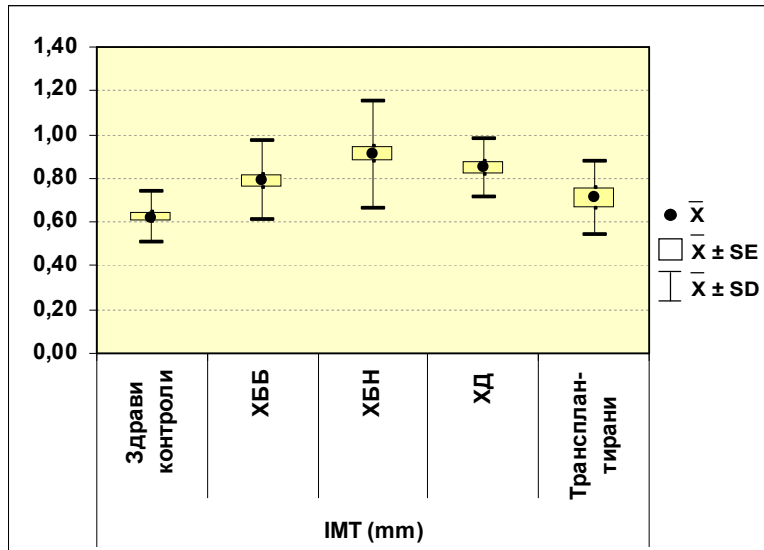
Проведения тест ANOVA показва значима връзка на изследваните показатели на каротидните артерии с бъбречното заболяване, като само при показателя CVp не се наблюдава такава връзка (**Таблица 15**).

Таблица 15. Тестова статистика – резултати от теста ANOVA.

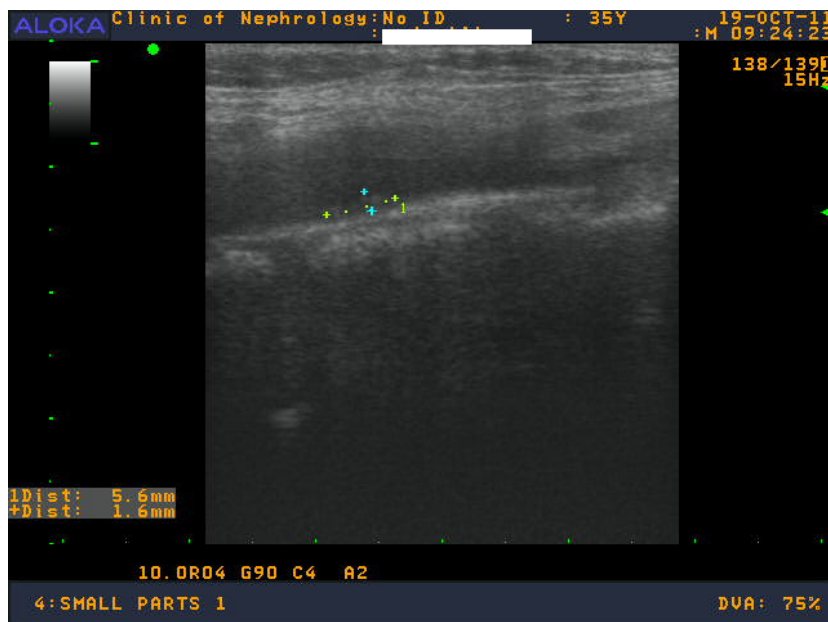
Показател	F	dfs	p
IMT	20,34	4; 51	<0,0001
CARI	29,40	4; 49	<0,0001
CVp	1,39	4; 134	0,2423
CVd	2,80	4; 134	0,0285

CAR1 и ИМТ са сурогатен маркер за субклинична атеросклероза [2,3,34,37]. При болни от групата с ХББ действат обикновено обичайните рискови фактори, но значително акцелерирани. Нашите наблюдения потвърждават наблюденията на други автори за покачване на CAR1 преди да са настъпили промени в ИМТ [314]. В началото търсехме причина за грешка, но след внимателния анализ и литературна справка се оказва, че това е обичаен феномен, отбелязан и обяснен и от други автори. Подобен феномен е отбелязан и обяснен във връзка с понижаване чувствителността на барорецепторите при пациенти във връзка с хемодиализните процедури [59,354,83]. Ние сме наблюдавали покачване на резистивният индекс при млади хора с нефритен и нефрозен синдром без още да са настъпили промени в ИМТ. Вероятно тези промени са свързани с преразпределянето (компартаментализацията) на течности при тези състояния и активиране на барорецепторите. Не без значение е и факта, че чрез гломус каротикус каротидната система участва в баланса на течностите и регулацията на кръвотока към мозъка. Известно е, че мозъчното кръвообращение във връзка с особения метаболизъм на мозъка и изключително високата му чувствителност към исхемия има изразена авторегулация и редица регулаторни защитни механизми [209,34,37,3]. Може би това обяснява привидното несъответствие при болните от групата с ХББ за корелация на RRI с CAR1, но не и с ИМТ. Групата болни не е голяма, за да се правят покатегорични заключения, не сме си поставяли такава цел, а и дизайна на изследването не е съобразен с това.

Наблюдавали сме и холестеролова плака на общата сънна артерия на 35-годишна жена с тежък и резистентен нефрозен синдром без значимо покачване на резистивният индекс (**Снимка 6**).



Фигура 54. Средни стойности на IMT.



Снимка 6. Холестеролова плака на общата сънна артерия на 35-годишна жена с тежък и резистентен нефрозен синдром.

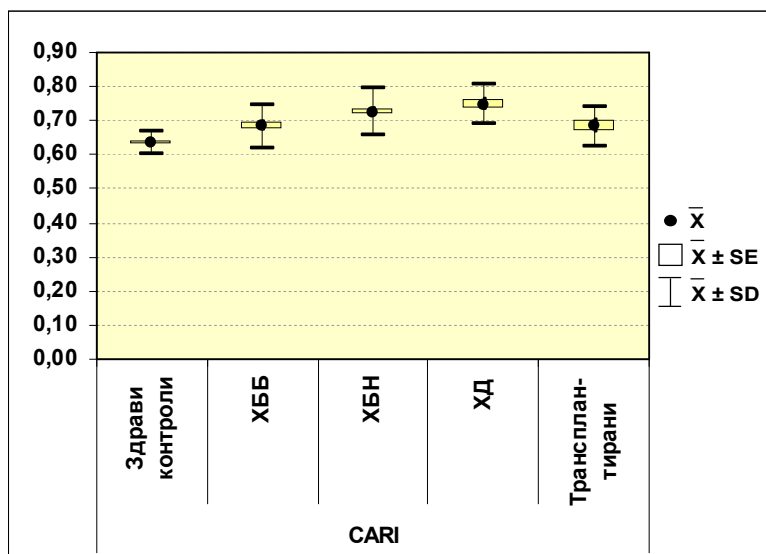
Показателни са промените при IMT (**Фигура 54**). При здравите контроли IMT нараства с възрастта и е със средна стойност 0,62 mm, но при болните с ХББ, които са възрастово съотнесими с контролите тя нараства до 0,79 mm ($p < 0,0001$) и достигат до средна стойност при групата

с ХБН – 0,91 mm ($p < 0,0001$), като отново в диализната група дебелината на ИМТ комплекса намалява до 0,85 mm ($p < 0,0001$). При трансплантираните болни, които са малка група има по-ниски стойности на дебелината на ИМТ ($p = 0,0498$). Едно от логичните обяснения за по-ниските стойности при пациентите на хемодиализа е сравнително по-младата възраст от тази на групата с ХБН, но това статистически е несигнификантно ($p = 0,1247$). При някои показатели на сърцето например индекса на лявокамерната маса видяхме, че хемодиализно болните имат значително по-тежки промени. Най-логичното обяснение е, че бяха изпращани болни в сравнително по-добро общо състояние, което значи без тежка сърдечна недостатъчност обикновено на базата на ИБС, а както знаем ИМТ корелира с коронаросклерозата. Описаното намаляване на чувствителността на барорецепторите и прекалената ангажираност на авторегулацията към мозъка във връзка с честото преразпределяне на течности, може би обяснява това привидно несъответствие. Считаме, че това привидно разминаване на данните има логично обяснение и потвърждава изведените до тук зависимости.

Отново сигнификантното по-ниските стойности на дебелината на ИМТ при трансплантираните в сравнение с хемодиализираните може да се обясни преди всичко с по-младата възраст ($p = 0,0089$) и по-малката продължителност на хемодиализно лечение преди трансплантацията. Обяснение може да се търси също и с благоприятното действие на самата трансплантация и прекъсване на механизмите на съдово увреждане. От добре документирани проучвания знаем, че дори и малко нарастване на дебелината на интима-медия корелира значително с коронарната болест. Стойности на ИМТ над 1,2 mm предсказва в 94% вероятност за коронарна атеросклероза [6]. Както се вижда тези проучвания не са правени с отчитане влиянието на влошената бъбречна функция, която предизвиква промени предимно по артериосклеротичен тип и е самостоятелен

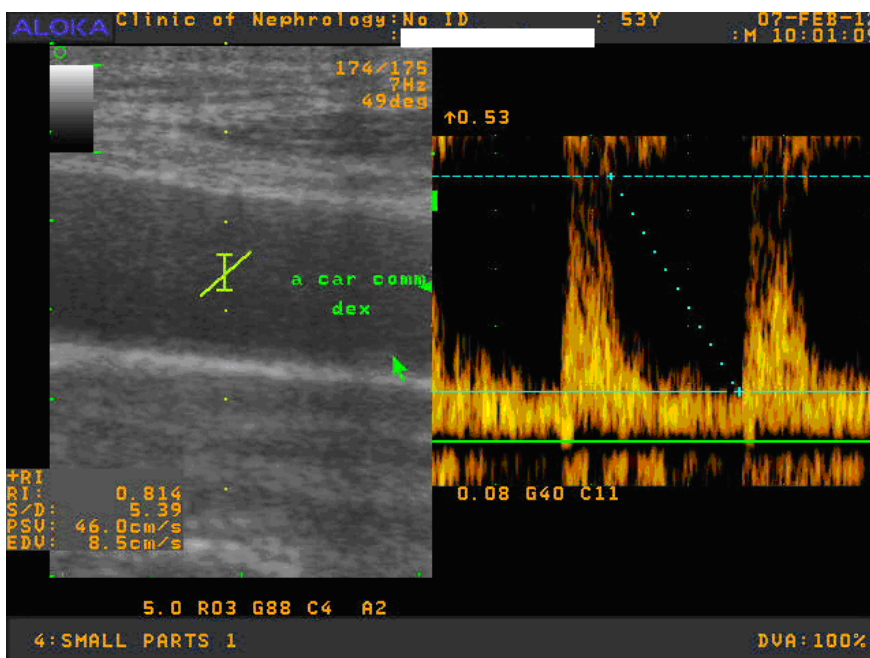
сърдечно-съдов рисков фактор. Известно е, че около 30% от исхемичните мозъчни инсулти са причинени от атеросклеротични плаки със сигнификантна стеноза на каротидните артерии.

CARI, който е със средна стойност при контролите 0,63 нараства до 0,68 при пациентите с ХББ ($p < 0,0001$), нараства още до 0,73 при пациентите с ХБН и до 0,75 при хемодиализно болните. При трансплантираните болни средната стойност на CARI е 0,68 т.е колкото на пациентите с ХББ и сигнификантно по-висока от контролите ($p = 0,0321$). На **Фигура 55** могат да се видят средните стойности на този показател



Фигура 55. Средни стойности на CARI.

За тежката съдова патология на пациента говорят още: прекаран миокарден инфаркт, мозъчен инсулт и ампутация на пръстите на дясното ходило.



Снимка 7. Висок резистивен индекс на каротидните артерии и задебелен IMT при 53-годишен пациент с ХБН, захарен диабет, артериална хипертония и тютюнопушене.

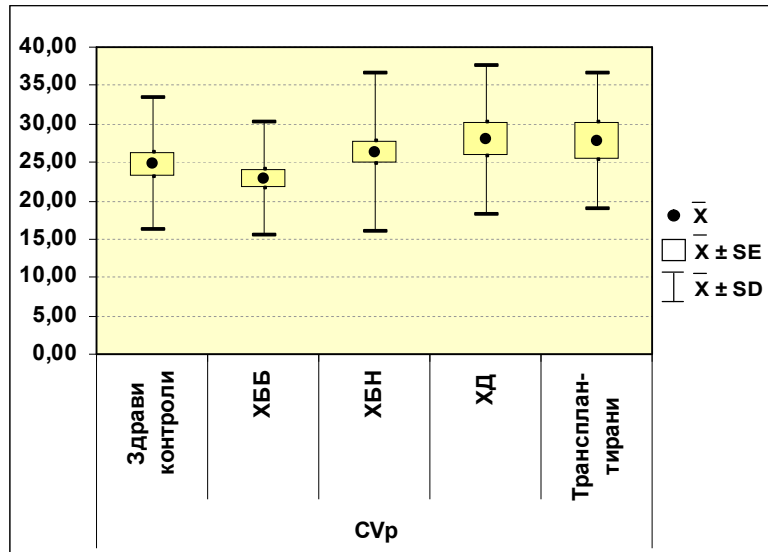
По-горе отбелязахме, че IMT при хемодиализно болните показва по-ниски стойности в сравнение с тези с ХБН, докато при резистент индекса е обратно. Това може да намери обяснение със сравнително драстичното преразпределяне на течности при хемодиализните процедури и участието на гломус каротикус в регулацията на кръвотока към мозъка. Според някои автори причината е в намалената чувствителност на барорецепторите при болните на хемодиализа и повишената симпатикова активност [59]. Някои автори предлагат ежедневни диализи, за да се намали този ефект [83,354].

При трансплантираните болни отново има едно привидно несъответствие - без да е сигнификантно задебелена IMT има сигнификантно покачване на стойностите на CARI. Интересен е факта, че при здравите контроли с възрастта нараства интима-медия сигнификантно,

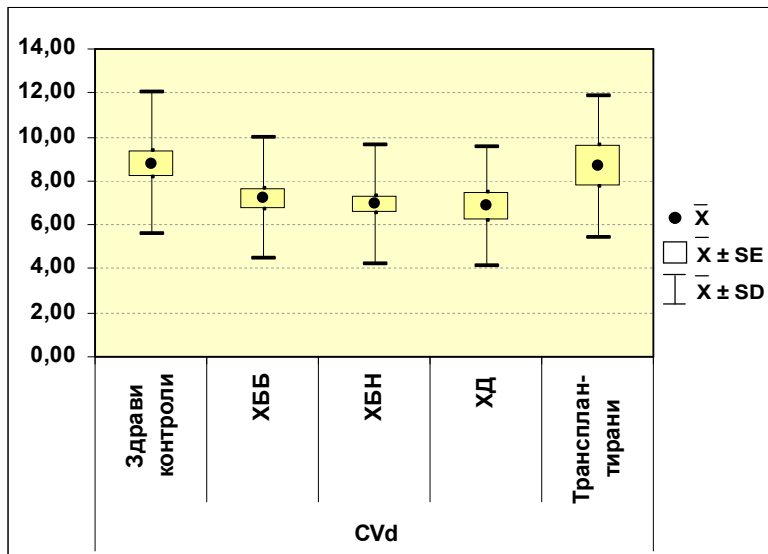
но няма съществена промяна в CARI. Може би мозъчната авторегулация в норма и патология е в основата на обяснението на тези феномени. В достъпната ни литература, не сме срещнали обяснение на такъв феномен. Обяснението отново трябва да го търсим в предшестващите хемодиализни процедури и вероятно трайно променения съдов тонус на каротидите след това [59]. Подобни резултати получават и Rubinger и сътр. Някои автори съобщават за подобряване на барорефлекторната функция след трансплантация, тъй като симпатикоадреналната активност и активността на RAAS са в основата на съдовите и сърдечните увреждания при бъбречна недостатъчност. След трансплантация до голяма степен се прекъсва тяхното взаимно утжняващо се взаимодействие и промените могат да претърпят обратно развитие. При ехографското изследване това се проявява в повишение на диастолната скорост и намаление на RI като израз на подобрения комплайнс на съдовете.

Отново, както и при бъбреците се натъкваме на почти несъществена промяна на пиковите скорости между различните групи (**Фигури 56 и 57**). Увеличаването на резистент индекса, което се дължи преди всичко на разликата между пиковата и диастолната скорост става за сметка на по-голямото намаление на диастолната скорост.

Средната пиковата скорост при групата с ХББ даже леко намалява от 24,78 sm/sec на 22,85sm/sec ($p=0,3504$), но значително повече намалява диастолната скорост от средно 9,79 sm/sec на 7,19sm/sec ($p=0,0394$). При болните с ХБН пиковата скорост се покачва несигнификантно ($p=0,3504$), докато минималната диастолна скорост намалява сигнификантно ($p=0,0083$).



Фигура 56. Средни стойности на CVp.



Фигура 57. Средни стойности на CVd.

При групата на трансплантираните имаме несигнификантно по-висока пикова скорост от средно 22,80 sm/sec на 27,85 sm/sec ($p=0,2479$), и несигнификантно по-ниска диастолна скорост от 8,45 sm/sec на 7,0 sm/sec ($p=0,8661$). Това води, обаче до сигнификантно увеличение на резистивния индекс. При хемодиализираните феномена е подобен, но по-

изразен. Несигнификантно по-високата пикова скорост ($p=0,2494$) и сигнификантно по-ниската диастолна скорост ($p=0,0327$) водят до по-голямо увеличение на резистивния индекс.

Тук е мястото да направим общ коментар на промените в съдовете и сърцето при здрави и болни в различните групи. Намаляването на диастолната скорост отразява влошаването на крайната органната перфузия. От определението за кардиоренално взаимодействие при здрави от Guyton, именно хемодинамичната стабилност и крайната органна перфузия са основните му функции. Авторегулацията е важен механизъм за осигуряване перфузията на мозъка и бъбреците.

Интересни данни се получиха, при изследването на IMT и CARI при здрави. Това, което прави впечатление е, че IMT се променя сигнификантно с напредване на възрастта, докато CARI не се променя съществено. За разлика от CARI резистивният индекс на бъбреците (RRI) се променя сигнификантно с напредване на възрастта. ($p=0,0027$ при корелационен коефициент $r=0,42$). За съжаление ехографски не можем да установим структурата на бъбречните съдове, поради малкият им размер и трудната визуализация. Ако търсим аналогия и обяснение на структура и характеристика на кръвотока, можем да направим коментар и за сърцето. Както се вижда няма сигнификантна промяна в LMI с напредване на възрастта, но има сигнификантна промяна в показателите на трансмитралния кръвоток и движението на митралния клапен пръстен, характеризиращи диастолната функция. Показателят отразяващ налягането на лявокамерно пълнене се променя сигнификантно с напредването на възрастта, но остава в границите на нормата.

Считаме, че понижената диастолна скорост на вътребъбречните артерии пряко отразява влошеното органно кръвоснабдяване при бъбречна недостатъчност и е част от порочния кръг на бъбречното увреждане. От години в научните среди тече дебат за значението на RRI като показател за

бъбречно увреждане. По-голяма част от проучванията потвърждават нарастването му паралелно със степента на бъбречното увреждане [229, 230, 248, 249, 250, 251, 321, 256, 244, 313, 300].

Според Krutme, а и според други авторитетни изследователи неговото значение се надценява и изследванията не са правени достатъчно прецизно. Ние също сме описали големите технически трудности при изследване кръвотока на болни с напреднала бъбречна недостатъчност и на хемодиализа и получаването на криви предимно от сегментарни клонове, но резултатите ни са в посока на потвърждаване на такава връзка. Тъй-като RRI се изчислява по формулата $V_p - V_d / V_p$ считаме, че той в по-малка степен отразява влошаването на бъбречната перфузия от диастолната скорост. Това се вижда и от резултатите, които получаваме при изследване на различни групи болни и при здрави. Считаме, че диастолната скорост по-добре отразява състоянието на бъбречната циркулация и крайната органна перфузия. В литературата няма достатъчно проучвания върху систолната и диастолната скорост отделно от RRI, въпреки че целенасочено сме търсили. Резултати подобни на нашите се съобщават от Nyland и сътр. в източник по ветеринарна медицина „Small animal diagnostic ultrasound”. Според нас бъдещи по-задълбочени изследвания в тази посока биха били твърде интересни.

5.8. Диагностично-прогностични модели.

5.8.1. Изграждане на прогностични модели.

За разкриване на диагностичен модел по отношение на заболяванията от Група 2 и Група 3 е използвана стъпкова логистична регресия. Болните от група 4 и 5 са изключени от модела по обясними причини – те са вече дефинирани. Въпреки установените значими различия на изследваните показатели между отделните групи, при включване на всички показатели в

логистичната регресия процеса не можеше да бъде завършен и спираше на третата стъпка. При направения анализ се установи, че най-вероятно това се дължи на двупосочните промени на показателите на трансмитралния кръвоток и тяхната „псевдонормализация” в хода на задълбочаване на диастолната дисфункция. Те бяха изключени от логистичната регресия и след осъществяването и се получиха три модела:

- **Модел 1** – зависима променлива с две категории – здрави контроли Група 1 (0) и пациенти с ХББ Група 2 (1)
- **Модел 2** – зависима променлива с две категории /здрави контроли Група 1(0) и пациенти с ХБН Група 3 (1)
- **Модел 3** – зависима променлива с две категории /пациенти с ХББ Група 2 (0) и пациенти с ХБН Група 3 (1)

След извършения анализ и необходимите проверки при логистичната регресия в моделите остават променливите LMI и CARI и при трите описани дизайна (модела). Резултатите от анализа на логистичната регресия са представени в **Таблица 16**.

Таблица 16. Резултати от логистичната регресия.

Модел	Показател	B	SE	Wald	df	p	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
<i>Модел 1</i>	LMI	0,05	0,01	12,74	1	0,0004	1,05	1,02	1,07
	CARI	16,55	6,35	6,79	1	0,0091	1,5E+07	60,66	3,9E+12
	Constant	-15,42	4,53	11,57	1	0,0007	0,00		
<i>Модел 2</i>	LMI	0,06	0,02	14,18	1	0,0002	1,0600	1,03	1,09
	CARI	29,64	8,79	11,37	1	0,0007	7,4E+12	2,5E+05	2,2E+20
	Constant	-25,68	6,47	15,75	1	0,0001	0,00		
<i>Модел 3</i>	LMI	0,01	0,01	4,24	1	0,0396	1,01	1,00	1,02
	CARI	8,05	3,70	4,73	1	0,0297	3,1E+03	2,21	4,4E+06
	Constant	-6,76	2,63	6,62	1	0,0101	0,00		

Стойността на $\text{Exp}(B)$ на всеки показател показва колко пъти се увеличава шанса за положителен резултат, ако съответния показател се увеличи с единица, а останалите са постоянни. Тъй като резистивния индекс на каротидните артерии (CARI) е показател, който се изменя в границите 0-1 и на практика измененията му са с 0,01. За да се определи колко пъти се увеличава шанса за положителен резултат при изменение на CARI с 0,01 е необходимо съответната стойност на $\text{Exp}(B)$ да се трансформира по следния начин: $\text{Exp}(B)^* = (\text{Exp}(B))^{(1/100)}$

Трансформираните стойности - $\text{Exp}(B)^*$ на CARI за съответните модели са следните:

Модел 1 – $\text{Exp}(B)^* = 1.17$ и 95% CI = (1.02 ÷ 1.34)

Модел 2 – $\text{Exp}(B)^* = 1.35$ и 95% CI = (1.13 ÷ 1.60)

Модел 3 – $\text{Exp}(B)^* = 1.08$ и 95% CI = (1.01 ÷ 1.17)

Ако разгледаме резултатите при Модел 2, то при всяко изменение на CARI с 0,01 се увеличава шанса за наличие на ХБН с 1,35 пъти при постоянни останали показатели и всяко изменение на LMI с единица увеличава шанса с 1,08 пъти, също при постоянни останали показатели. Аналогично е тълкуването и за останалите два модела.

5.8.2. Оценка на диагностичните характеристики на логистичните модели.

С най-голяма прогностична сила останаха LMI и CARI. Ако анализираме данните, които получихме впечатление прави, че при здравите контроли LMI не търпи сигнификантна промяна. CARI търпи сигнификантна промяна с възрастта, но неголяма ($r=0,34$ при $p=0,039$). При напредването на бъбречната недостатъчност това са показателите, които много отчетливо се променят и логистичната регресия отчита степента на тяхната промяна, като най-голяма между всички показатели. При съчетаното им използване за предсказване на ХБН - модел 2: здрави контроли/пациенти с

ХБН се установи сензитивност 90,4% и специфичност 89,2%. При построяване на ROC-кривите, площта под кривата при този модел е 0,977.

Таблица 17. Основни характеристики на прогностичните модели при гранична вероятност за положителен резултат 0.5

Модел	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPP (%)	NPP (%)
Модел 1	77,1	86,5	84,4	80,0
Модел 2	90,4	89,2	92,2	86,8
Модел 3	78,8	45,7	68,3	59,3

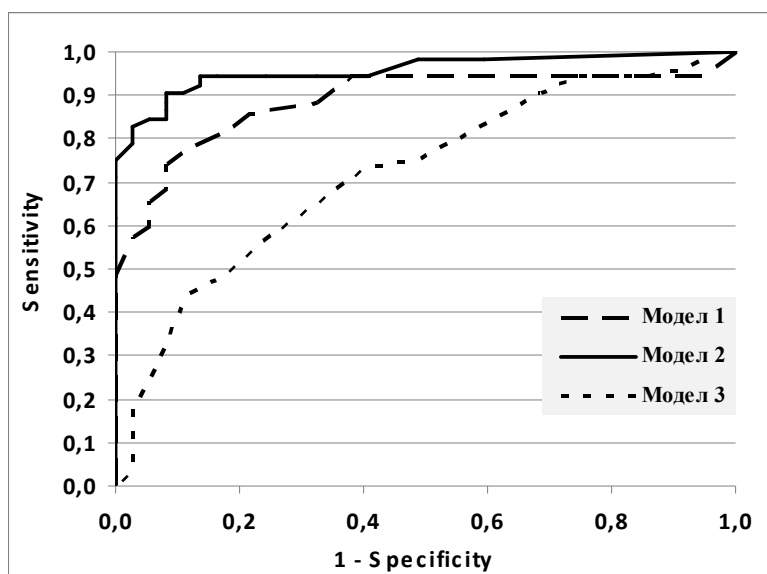
Описаните сензитивност и специфичност за отделните модели са при критично ниво на предсказаната вероятност 0.5 (Таблица 17). При модел 1: здрави контроли/пациенти с ХББ сензитивността е 77,1%, а специфичността 86,5%. Площта под ROC-кривата е 0,886. Най-малки са сензитивността и специфичността при модел 3: пациенти с ХББ/ пациенти с ХБН съответно 78,8 % и 45,7%. Площта под ROC-кривата при модел 3 е 0,718.(Таблица 18).

Таблица 18. Резултати от ROC-анализа.

Модел	AUC	SE	p	95% CI	
				LB	UB
Модел 1	0,886	0,04	<0,0001	0,801	0,972
Модел 2	0,958	0,02	<0,0001	0,919	0,998
Модел 3	0,718	0,06	0,0006	0,609	0,826

Таблица 19. Чувствителност и специфичност на диагностичните модели при различни стойности на предсказаната вероятност.

Предсказан а вероятност	Модел 1		Модел 2		Модел 3	
	Sensitivit	Specificit	Sensitivit	Specificit	Sensitivit	Specificit
	у (%)	у (%)	у (%)	у (%)	у (%)	у (%)
0,05	94,3	5,4	98,1	40,5	100,0	2,9
0,10	94,3	24,3	98,1	51,4	100,0	2,9
0,15	94,3	40,5	94,2	59,5	100,0	2,9
0,20	94,3	48,6	94,2	67,6	100,0	5,7
0,25	94,3	54,1	94,2	75,7	98,1	5,7
0,30	94,3	62,2	94,2	83,8	96,2	8,6
0,35	88,6	67,6	94,2	86,5	94,2	14,3
0,40	85,7	78,4	92,3	86,5	94,2	25,7
0,45	82,9	81,1	90,4	89,2	90,4	31,4
0,50	77,1	86,5	90,4	89,2	78,8	45,7
0,55	74,3	91,9	88,5	91,9	73,1	60,0
0,60	68,6	91,9	86,5	91,9	55,8	77,1
0,65	65,7	94,6	84,6	91,9	48,1	82,9
0,70	60,0	94,6	84,6	94,6	44,2	88,6
0,75	57,1	97,3	82,7	97,3	25,0	94,3
0,80	48,6	100,0	78,8	97,3	17,3	97,1
0,85	37,1	100,0	75,0	100,0	15,4	97,1
0,90	28,6	100,0	71,2	100,0	3,8	97,1
0,95	20,0	100,0	61,5	100,0	0,0	100,0



Фигура 58. ROC-криви при различните модели.

Отношението на шансовете за положителен и отрицателен резултат, при всяка конкретна стойност на разкритите предсказващи променливи LMI и CARI може да се изчисли по формулите:

$$ODDS_{\text{модел 1}} = e^{(-15.42+0.05.LMI+16.55.CARI)} \quad (1)$$

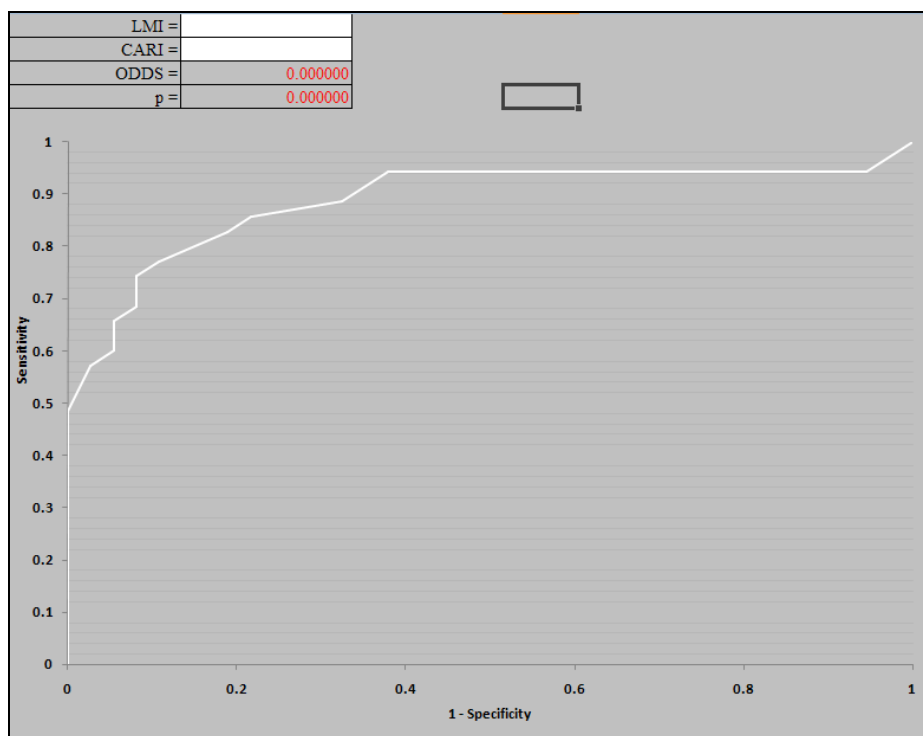
$$ODDS_{\text{модел 2}} = e^{(-25.68+0.06.LMI+29.64.CARI)} \quad (2)$$

$$ODDS_{\text{модел 3}} = e^{(-6.76+0.01.LMI+8.05.CARI)} \quad (3)$$

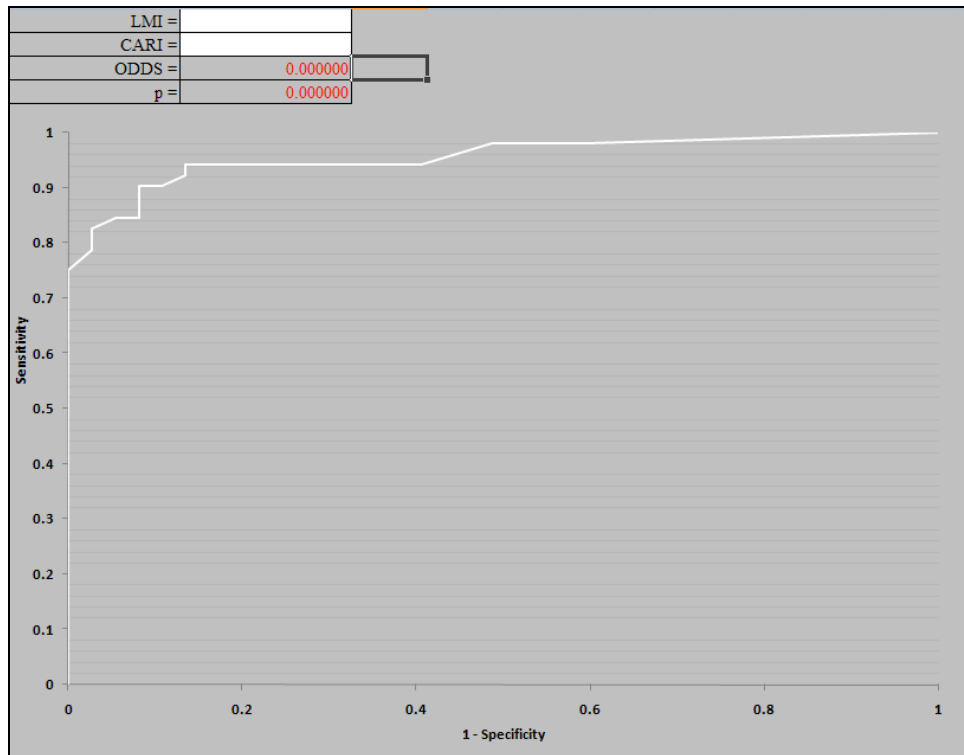
6. ПРИЛОЖНО-ПРАКТИЧЕСКА ПРОГРАМА ЗА ПРОГНОЗИРАНЕ

С помощта на възможностите на електронната таблица Excel и получените модели създадохме практическо приложение, което калкулира отношението на шансовете и вероятността за положителен резултат (степен на бъбречно заболяване).

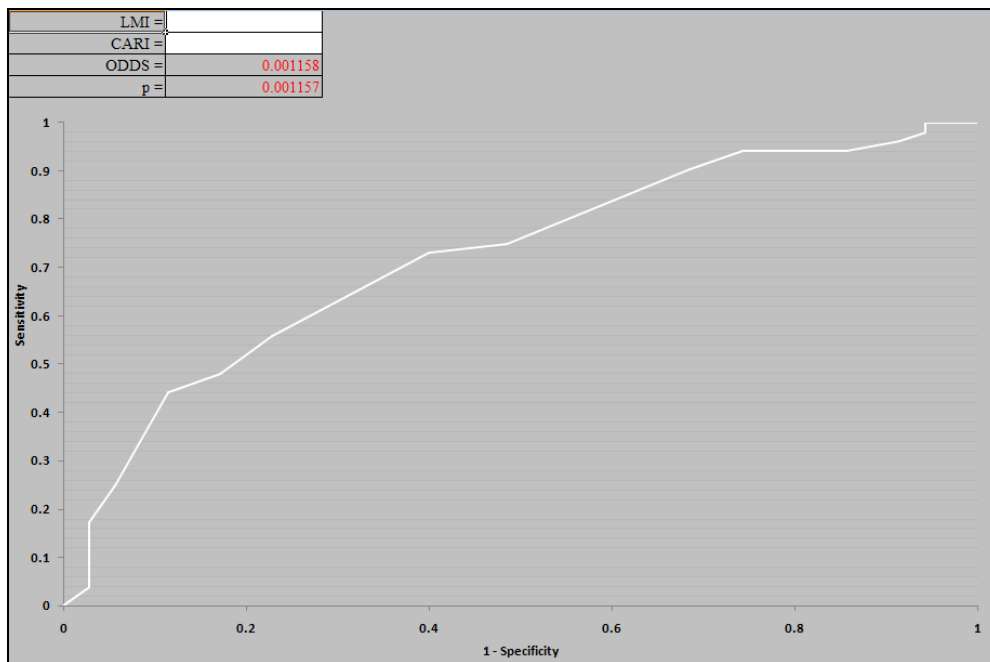
На **Фигури 59, 60 и 61** са представени основните прозорци на приложението при различните модели.



Фигура 59. Прозорец на приложната програма при Модел 1.



Фигура 60. Прозорец на приложната програма при Модел 2.



Фигура 61. Прозорец на приложната програма при Модел 3.

В горния ляв ъгъл се нанасят стойностите на LMI и CARI и заложения софтуер директно представя отношението на шансовете и вероятността от бъбречно увреждане или бъбречна недостатъчност. Такъв продукт е удобен за практиката и може лесно да се използва. След като получи стойностите на CARI и LMI лекарят може да ги нанесе в съответните прозорци и веднага да получи отношението на шансовете за наличие на подлежаща бъбречна патология в зависимост от модела. По абсцисата са нанесени стойностите на специфичността, а по ординатата стойностите на сензитивността. Изследващият лекар може ведната визуално да се ориентира за техните стойности по бялата линия, която в случая е ROC – кривата. Вижда се, че и при трите модела тя показва стойности на които може да се разчита. Най-изнесена е кривата към горния ляв ъгъл и покрива най-голяма площ при Модел 2. Считаме, че това е моделът, който би предизвикал най-голям интерес за предсказване. Дори да не използват програмата, лекарите от съответните специалности, кардиолог или невролог могат да се ориентират за състоянието на бъбречната функция, ако имат в предвид следния факт: При системен процес засягащ едновременно бъбреците, сърцето и съдовете получени изразени патологични стойности за LMI или CARI с голяма вероятност са свързани с бъбречно увреждане или дори бъбречна недостатъчност. От резултатите, които получихме и анализа, който направихме считаме, че най-големи ползи би имало, за предотвратяване на усложнения при диагностични или терапевтични процедури, при които има риск от влошаване на бъбречната функция. Считаме, че тази практическа програма дава бърза визуална представа и възможност за оценка на един широкоосрещан проблем като кардиореналният синдром. Това е основа върху която може да се гради по-нататъшното диагностично и терапевтично поведение.

7. ДИСКУСИЯ

Дизайна на проучването, резултатите които получихме, корелационните зависимости които установихме между важни прогностични фактори и моделите които изградихме, както и богатата литература която проследихме ни дават основание да насочим дискусията в няколко посоки. Считаме, че в този случай е правилно дори да обсъдим някои терапевтични аспекти, тъй като понятието кардиоренален синдром се свързва преди всичко с терапевтични затруднения.

1. Може ли комплексното ехографско изследване да ни помогне по-точно да определим хемодинамичния риск и оттам терапията на хемодинамичните нарушения?

Както бе подчертано от някои изследователи неразбирането на някои промени в кръвотока на паренхимните органи се е дължало в миналото от факта, че се е слагал знак за равенство между периферна съдова резистентност и индекс на резистентност. Нашите изследвания навеждат на мисълта, че наистина трябва да говорим за резистентност и комплайнс едновременно.

Специфичните промени в резистентността и комплайанса на вътребъбречните съдове при бъбречно заболяване и ХБН корелира добре с показателите на помпената функция на лявата камера в случая с EF и Sm, но особено добре си корелират с показателите на диастолната функция – Em и Em/Am. Показателите за диастолна функция от трансмитралния кръвоток – E/A, DT и IVRT могат добре да отразяват специфичните промени при ХБН, ако се разглеждат в комплексност с останалите показатели от TDI и се съобразят с лявокамерната хипертрофия, големината на лявото предсърдие и систолната функция. Тяхното влияние от преднатоварването може да ни послужи да преценим по-правилно някои патофизиологичните механизми . Особено ценно може да бъде отчитането

на E/Em, даващо сравнително точна представа за налягането на лявокамерно пълнене. Показателите характеризиращи диастолната функция при изследване с Tissue Doppler Imaging (Em и Em/Am) са стабилни, променят се еднопосочно с утежняването на диастолната дисфункция и могат по-добре да служат за характеризирането и при болни с ХББ и ХБН. Те не зависят от преднатоварването и при комплексно анализиране могат значително да обогатят информацията за състоянието на хемодинамиката. Лечението с бета-блокери, ACE-инхибитори, сартани, диуретици и калциеви антагонисти в условията на бъбречна увреда и бъбречна недостатъчност при нормална или влошена помпена функция, нормално или повишено налягане на лявокамерно пълнене поставя много въпроси и може да донесе както несъмнени ползи при правилна преценка, така и да ни изправи пред неоправдани рискове. Особено възрастните пациенти, по-често имат намалена гломерулна филтрация, но рискът от достигане на терминална бъбречна недостатъчност е сравнително нисък, за сметка на значително по-високият риск от увреждане с нефротоксични медикаментни, контрастни материи, екстракорпорална циркулация, електролитни и метаболитни нарушения, свързани с лекарствени средства, придружаващи заболявания, вливания, грешки в диетата с прием на солени храни и др.

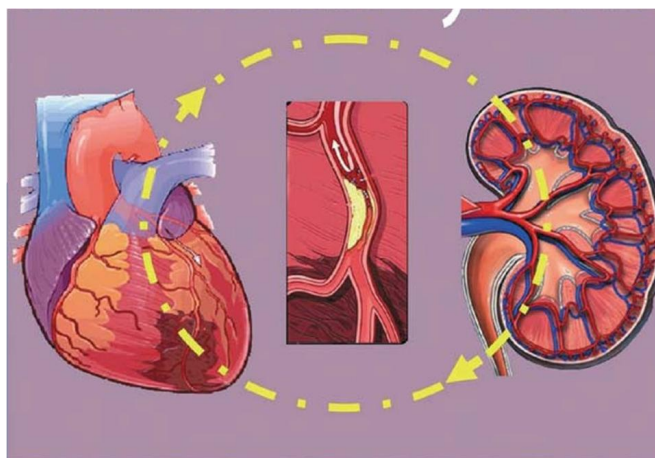
Комплексното ултразвуково изследване може да ни помогне да решим по-правилно терапевтичната дилема за използването на ACE-инхибитори и ARB за лечение на сърдечна недостатъчност и артериална хипертония в условията на бъбречна недостатъчност. Редица клинични проучвания отразяват засиления интерес към тази все още недобре позната област [311, 150]. От една страна е страхът от влошаване на бъбречната функция и електролитни нарушения, а от друга страна големите ползи, които биха получили точно тези пациенти. Тъй като единият от четирите кардиоренални конектори е активираната симпатикоадренална система,

лечението с бета-блокери, техният подбор и дозиране могат по-добре да се мотивират, използвайки по-рутинно комплексното ехографско изследване.

Бихме предложили един метод за кратка оценка на най-рисковите от хемодинамична гледна точка болни. Ако при доплеровото изследване имаме крива на бъбречния кръвоток с висока систолна и ниска диастолна скорост (остър профил), ако от трансмитралния кръвоток имаме висока скорост на Е вълната и ниска на А вълната с намален DT (остър профил), ако от изследването на каротидните артерии имаме голяма разлика между систолната и диастолната скорост (остър профил), то хемодинамиката при този пациент е особено рискова. За опростяване на метода смятаме, че дори само първите два критерия са достатъчни за преценка и достатъчно ясно показват рисковата хемодинамика. Ако имаме първия критерий (висок RRI) и E/A по-малко от 1 риска е по-малък, но ако E/A е по-голям от единица в този случай вероятно се касае за псевдонормален образ на трансмитрален кръвоток. Малка е вероятността при висок RRI да имаме нормална диастолна функция. Все пак в тези случаи е добре да съобразим с лявокамерната хипертрофия, големината на лявото предсърдие и особено с Em от TDI.

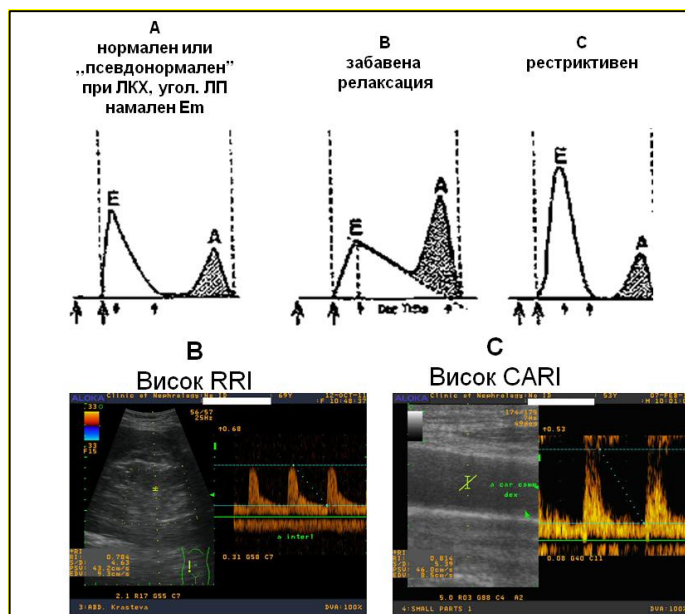
Кръвообращението работи по законите на хидравликата и на практика представлява една затворена хидравлична система, при която има сложно преразпределение на кръвта в реално време. Образно можем да си представим тази затворена хидравлична система с двата най-важни органа за регулация – сърцето и бъбреците със свързващи елементи – съдовете. Сърцето осигурява движението на кръвта заедно със съдовете, а бъбреците са в непрекъснат „кръстосан разговор” с тях, за да осъществят заедно сложното преразпределение в зависимост от нуждите. На тази система „сърце-съдове-бъбреци” трябва да гледаме като на единен комплекс и по възможност при оценка на хемодинамиката на отделния пациент да сме в

състояние да получим информация с клинични и инструментални методи за целия комплекс (**Фигура 62**).



Фигура 62. *Сърце, бъбреци и съдове като единен комплекс от гледна точка на хемодинамиката*

Досега при изследване на хемодинамиката акцента падеше на измерване на налягания в отделни сегменти на системата и функцията на сърцето. Но според нас хемодинамиката е преди всичко движение на кръвта в реално време, зависещо основно, както от функцията на сърцето и бъбреците, така и от състоянието на съдовете. Методът на изследване, който ни дава информация в реално време и за трите компонента е именно комплексната мултимодална сонография. Предлагаме бърз начин за оценка на хемодинамиката и въвеждане на понятието „вулнерабилна хемодинамика”. На **Фигура 63** сме показали как сонографски може да се получи едновременно информация за функцията на сърцето и бъбреците и да се оцени риска.



Фигура 63. Визулно представяне на рисковата хемодинамика.

Резистивният индекс на бъбречните съдове кореспондира с функцията на бъбреците и спектралната крива при бъбречна недостатъчност има по-остър профил в сравнение с нормалната. Налягането на лявокамерно пълнене може добре да се прецени като се анализира трансмитралният кръвоток, който зависи от преднатоварването, движението на митралния клапен пръстен чрез TDI, независимо от преднатоварването и тези показатели се съобразят с лявокамерната хипертрофия, големината на лявото предсърдие и помпената функция. Така определяйки налягането на лявокамерно пълнене – един от важните показатели, характеризиращ функцията на сърцето, и съпротивлението на бъбречните съдове – също ключов показател, характеризиращ функцията на бъбреците ние вече можем да имаме представа за два най-важни фактора на хемодинамиката. Съобразявайки тези показатели със състоянието на съдовете, а именно чрез изследване на един добре познат и проучен съдов сегмент (каротидния), използващ се като сурагатен маркер ние можем в реално време да

оценяваме хемодинамиката на всеки отделен пациент. За нас „пациент с вулнерабилна хемодинамика” е този, който има високо налягане на лявокамерно пълнене при високо съдово съпротивление на бъбреците и високо съдово съпротивление на каротидните артерии. Дори при неголеми физически усилия, натоварване със сол и течности „ хидравличната система” на този пациент ще пренесе налягането по пътя на най-малкото съпротивление, а именно към белодробното съдово русло (системата с ниско налягане) и той ще развие белодробен оток.

Целенасочено сме се старали в изследването да се включат клинични, лабораторни и инструментални методи, които обичайно и ежедневно се използват в клиничната практика, но подхода да бъде интегриран. Задълбочения клиничен преглед, интерпретацията на лабораторните изследвания и най-важното комплексните инструментални изследвания се правят от един клиницист. В рамките на един задълбочен преглед и обичайни и достъпни изследвания се получава богата информация освен за заболяването по клинична пътека, за което е постъпил пациента, но и за неговия хемодинамичен, който до голяма степен ще предопредели съдбата му и можем да вземем решение за по-нататъшно уточняване, консултации и терапевтично поведение. Нашите проучвания, както и изследванията на други автори [95] показват, че болните с кардиоренален синдром са твърде хетерогенна група, с различни по форма и степен органна дисфункция и затова е необходим индивидуален подход при всеки от тях. Не можем да се опрема на клинични проучвания, тъй като тези пациенти по принцип са били изключвани от тях [95, 221]. Това, което е важно за конкретния болен в конкретния момент е състоянието на неговата моментна хемодинамика. За тежко болните това е от изключително важно значение, защото много аргументирано могат да се назначават диуретични средства, съобразени със степента на бъбречната функция, вливания, медикаменти повлияващи съдовия тонус. Важно е, че основните показатели след това лесно могат да

се проследят във времето. Стеснените възможности на сърцето и бъбреците при кардиоренален синдром да регулират в достатъчна степен хемодинамиката е основната заплаха за пациента. От практиката знаем, че лечението в такива случаи много често се извършва подобно на „малък клиничен експеримент“. Това означава, че до голяма степен се усявяме на проследяването, на клиничното повлияване, на опита и клиничната си интуиция. Подкрепата на такъв подход при тези случаи с надеждни образни методи са важни опори на клиничното поведение. Много е важно и как ще започнем терапията, с какви медикаменти и в какви дози, за да можем после да проследяваме и коригираме. Особено са затруднени клиницистите при случаи, в които ако не вземем правилното решение в рамките на няколко часа, това би се оказало фатално за болния. Сърдечносъдовия риск определя живота на пациента в по-далечна перспектива, но хемодинамичните проблеми много често трябва да се решат „тук и сега“, защото живота на пациента в такива случаи в по-близка перспектива зависи от тях. В такива случаи проблемите не опират до проследяване и коригиране във времето, а до бързо и мотивирано решение. И именно началото на лечението по-добре би се мотивирало с подобен комплексен подход.

2. Може ли комплексното ехографски изследване да ни помогне по-точно да определим сърдечно-съдовият риск на бъбречно болните и оттам правилната терапевтична стратегия?

Точковите системи за оценка на сърдечносъдовия риск имат основна слабост, че трудно могат да прецизират отделните рискови фактори, а и не могат да отчетат всички. Хроничната бъбречна недостатъчност обикновено не се отчита от точковите системи за оценка на сърдечносъдовия риск. Тя модифицира класическите рискови фактори, но се явява и комплексен и със самостоятелно значение рисков фактор и доказано има отношение към ранното съдово засягане и то по характерен начин.

Но независимо дали тези фактори се отчитат от точковите системи, те за времето за което са действували са оставили следи върху основния таргет – съдовият ендотел, съдовите стени и сърцето. Ако точковите системи се съчетаят с комплексни образни методи може значително да се повиши адитивната им предсказваща сила.

Както е отбелязано и по-нагоре около 58% от болните с бъбречна недостатъчност не достигат до хемодиализно лечение, защото умират от сърдечносъдови усложнения. Клиницистите често са затруднени при всеки конкретен болен да изберат това терапевтично поведение, което да му донесе най-много ползи с възможно най-малко странични ефекти. Специално при болните с хронични гломерулни заболявания, често трябва да се движим по една много тясна пътека между две опасности – при интензивно лечение с патогенетични средства във високи дози да предизвикаме увреждания и от друга страна при лечение с по-ниски дози от страха от странични ефекти и усложнения да допуснем висока активност на основния патологичен процес с всичките рискове от това. От една страна активността на болестния процес налага определено патогенетично лечение, обичайно включващо кортикостероиди и имunosупресори, което би отдалечило във времето терминалната бъбречна недостатъчност и по специфичен начин би редуцирало сърдечносъдовия риск, а от друга страна с възможностите за влошаването на въглехидратния метаболизъм, липидния метаболизъм, калциевофосфорния метаболизъм, артериалната хипертония и др. увеличава този риск. Мотивирането само с познания от клиничните проучвания не е достатъчно. В голямата си част клиничните проучвания изключват например болните със захарен диабет, за да се отчете ефекта от лечението върху конкретния вид гломерулно заболяване. Ключът за правилното терапевтично поведение е конкретен за всеки отделен болен и зависи освен от хистологичната активност на болестния процес, а още и от неговата възраст, от конкретното съчетание

на определени рискови фактори, тяхната степен, наследствено предразположение и др. Може би е време и нефролозите да кажат както през 2004 г. участниците в работната група на Института NHLB, че е необходимо по тясно сътрудничество с кардиолози и ендокринолози при изработването на терапевтични стратегии при такива болни. Да не забравяме, че протеинурията и бъбречната недостатъчност са само една част от заплашващите живота на пациента фактори. Не бива да си позволяваме да постигаме контрол над някои белези на активност на хроничното гломерулно заболяване с по-агресивно патогенетично лечение на цената на увеличен сърдечносъдов риск. Все пак в такива случаи използването на достъпни и евтини образни методи, които да фокусират рисковите фактори и да ги представят нагледно е полезно за лекуващия екип и би било доста мотивиращо за конкретния пациент. Редица проучвания показаха самостоятелното прогностично значение за сърдечносъдов инцидент на редица показатели – RRI, LMI, EF, FS, Em, Em/Am, E/Em, IMT и CARI. Много проучвания добре представят самостоятелното значение на показателите на липидната обмяна, протеинурията, калциево-фосфорната обмяна, артериалната хипертония, захарния диабет, тютюнопушенето, затлъстяването и др., които рутинно се се изследват при болните с бъбречни заболявания. Когато резултатите от клиничния преглед, лабораторните изследвания и комплексното ехографско изследване се съобразят с възрастта на пациента и се разглеждат в тяхната цялост оценката на сърдечносъдовия риск може да се направи по-прецизно.

Нашето проучване по недвусмислен начин доказва, че най-доброто решение на пациентите с бъбречна недостатъчност е осигуряването на бъбречна трансплантация. От данните ясно личи драматичното по-добри резултати на факторите водещи до увеличаване, както на сърдечносъдовия риск, така и на хемодинамичния риск. При подобряването на показателите

на лявокамерната хипертрофия, систолната и диастолната функция на сърцето значително се редуцира сърдечносъдовия риск. Драматично се подобряват и показателите специфични за бъбречната недостатъчност – малнутриция, липиден статус, калциевофосфорен метаболизъм, анемия, промените в каротидните артерии и др. Много важно е и хемодинамичното подобрене и прекъсване на механизмите характеризиращи влошеното взаимодействие при кардиоренален синдром – симпатиковата активация, активацията на RAAS, оксидативния стрес и др. Възстановяването на реактивността на бъбрека подобрява и реактивността на сърцето и на съдовете и в крайна сметка подобрява хемодинамичната стабилност и крайната органна перфузия.

Чрез изследването на общите каротидни артерии чрез комплексния подход се прави преценка и на мозъчносъдовия риск. Отчитането на IMT и CARI, наличието на плаки и техния характер може бързо да ни ориентира за състоянието на мозъчносъдовото русло. От друга страна мозъчносъдовия риск се определя и от състоянието на клапния апарат на сърцето, наличието на вродени сърдечни аномалии, големината на лявото предсърдие, вътрепредсърдния кръвоток, наличието на ритъмни нарушения, информация за които получаваме от ехокардиографията [56].

Лечението на тези състояния изисква специфични познания и съвместни усилия на нефролози и кардиолози.

Привидния дискрепанс между честотата на плаките и много по-значимите промени в CARI при нашите изследвания потвърждава наблюденията и на други автори за промени предимно от артериосклеротичен тип при ХБН.

3. Може ли от ехографското изследване на сърцето и каротидните артерии да се съди за бъбречната функция и някои показатели да се използват за пасивен скрининг?

LMI и CARI паралелно се променят с напредването на патологичният процес и техните промени отразяват системното засягане на съдовете и таргетните органи. Нашето проучване показва, че те не се променят сигнификантно с напредване на възрастта, но точно те показват най-значима промяна с напредване на бъбречната недостатъчност. Те отразяват и специфичното въздействие на ХБН. На ехографско изследване на сърцето и каротидните съдове обикновено се подлагат лица, които са селектирани - такива с оплаквания или с рискови фактори. Установяването на подлежащо бъбречно заболяване и ориентиране за неговата тежест още със самото изследване е важно в предвид на последващи диагностични или терапевтични стъпки. Това би предпазило от ненужни и рискови изследвания и терапевтични процедури и би оптимизирало поведението на лекуващите екипи. Като последица би имало и икономически ефект в предвид широкото разпространение на бъбречните заболявания, връзката им със сърдечносъдови усложнения и повишената смъртност. Считаме, че използването на LMI и CARI отговаря на изискванията за пасивен скрининг на СКД и те могат да се използват.

8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С проучването върху петте групи пациенти се доказва, че резистентността и комплайанса на бъбречните съдове, сърцето и каротидните артерии са в тясна взаимовръзка помежду си, както при здрави, така и при пациенти с ХББ и пациенти с ХБН. С нарастването на RRI при бъбречно увреждане и бъбречна недостатъчност се променя сърдечната морфология, засяга се помпената функция на сърцето, но най-рано диастолната функция. Засягат се също IMT и CARI.

С най-голяма предсказваща сила за развитието на ХББ или ХБН са LMI и CARI. Когато се използват съвместно тя нараства значително.

Установяването на моментното състояние на хемодинамиката на всеки отделен пациент е важно при вземането на диагностични и терапевтични решения. Това ни дава основание да предложим понятието „пациент с вулнерабилна хемодинамика” за тези, които имат намалена гломерулна филтрация, променена сърдечна морфология, нарушена диастолна и/или систолна функция и/или повишено налягане на лявокамерно пълнене. Особено пациентите с намален eGFR и повишено налягане на лявокамерно пълнене изискват повишено внимание и специфичен подход.

От литературата и от практиката е известно, че някои съдови области напр. брахиалната артерия са „пощадени” от атеросклеротичния процес. Най-логичното обяснение е, че при тях няма големи разклонения и съдовия ендотел не е подложен на натоваарване в такива зони. Но как се засягат те от предимно артериосклеротичното увреждане на медията при бъбречна недостатъчност е въпрос, който все още не е намерил отговор. Считаме, че разширяване на изследването в бъдеще, като се проучат и промените в областта на брахиалните артерии ще бъде интересно и би хвърлило повече светлина върху съдовите увреждания при бъбречна недостатъчност.

Дизайна на това проучване може да се използва и при изследване на другите форми на кардиоренален синдром. Ехографските промени на сърцето при остра бъбречна недостатъчност може да хвърли още светлина върху това тежко заболяване при което въвличането на сърцето обикновено се свързва с рязко нарастване на смъртността. Промените в бъбречния кръвоток и бъбречната функция при остра сърдечна недостатъчност също водят до повишена смъртност и ехографското изследване на хемодинамиката може би е най-подходящо, защото може да се провежда и при пациенти в тежко общо състояние без рискове. Ако ехографското изследване се свърже и с проследяване на някои биомаркери като NGAL, KIM, BNP и други бихме могли да разкрием още интимни патогенетични механизми и възможности за подходящо лечение при отделния болен. Интересни биха били промените в бъбречния кръвоток при хронична сърдечна недостатъчност и може би в тези случаи е добре да се подберат пациенти с първични кардиомиопатии, при които изолирано се засяга сърцето. В тези случаи бъбреците се засягат предимно от хемодинамичните нарушения, а не от системните съдови увреждания.

Ехографските методи като евтини, безвредни, лесно възпроизведими и все по-надеждни методи, особено когато са комплексно и целенасочено използвани, могат значително да допринесат за по-добрата оценка и стратификацията на риска както по отношение развитието на сърдечно съдово заболяване, така и по отношение развитието на бъбречно заболяване и бъбречна недостатъчност. Чрез Доплеровото изследване ехографският метод излиза от сферата на морфологията и навлиза в сферата на динамичните и многообразни патофизиологични механизми при кардиоренален синдром.

Някои могат да приемат факта, че един изследовател извършва клиничния преглед и всички инструменталните изследвания като методологична слабост, но считаме, че в известен смисъл това е

предимство, защото е важна според нас демонстрацията на интегриран подход. В подкрепа на тази теза споделяме факта, че въпреки големите успехи, които бяха постигнати в кардиологията и нефрологията в последното десетилетие се наложи водещи специалисти от NHLBI да заключат през 2004 г.: „имаме критични пропуски в познанията ни за сърдечната недостатъчност в условията на бъбречна недостатъчност” и да препоръчат като първа мярка институционализиране на съвместната работа между отделните специалности.

9. ИЗВОДИ

1. Комплексното сонографско изследване отразява сравнително точно рефлективното взаимодействие между сърдечносъдовата и отделителната система и моментното състояние на хемодинамиката.
2. С напредването на възрастта резистивният индекс на бъбречния кръвоток (RRI) се повишава. Не се променя съществено сърдечната морфология и помпената функция на сърцето, а се извява диастолна дисфункция по типа на удължена релаксация без да се повишава налягането на лявокамерно пълнене. Увеличава се дебелината на интима-медия комплекса и се повишава резистивният индекс на общите каротидни артерии, но без да достигат патологични стойности.
3. С напредване на бъбречната недостатъчност се увеличава резистивният индекс на бъбреците (RRI), преди всичко за сметка на намалената диастолна скорост.
4. С напредването на бъбречната недостатъчност се променя по характерен начин сърдечната морфология и напредват систолната и диастолната дисфункция, като се подобряват значително след трансплантация. Увеличава се и налягането на лявокамерно пълнене като отношението E/E_m директно го отразява и е важен показател при оценката на кардиореналния синдром.
5. Показателите LMI и CARI, които не се променят съществено с възрастта, се променят най-значимо при напредването на бъбречната

недостатъчност и могат да служат за изграждане на прогностични модели.

6. Показателите LMI и CARI могат да служат за скрининг на бъбречно заболяване и бъбречна недостатъчност. Всяко увеличаване на LMI с единица увеличава риска за бъбречно засягане с 1,08 пъти и всяко увеличаване на CARI с 0,01 увеличава риска с 1,35 пъти. Тяхната диагностична и прогностична сила нараства, ако се използват съвместно. Те могат да се включат в приложно-практическа програма за бързо определяне на риска (вероятността) от ХББ и ХБН.

7. Пациенти с рискова хемодинамика са тези, които имат повишено налягане на лявокамерно пълнене, повишено бъбречносъдово съпротивление и повишено съпротивление на каротидните артерии.

10. ПРИНОСИ

1. За първи път се прави комплексно сонографско изследване на кардиоренален синдром с такъв дизайн и насоченост към комплексна хемодинамична оценка с неинвазивен метод.
2. За първи път се изгражда прогностичен модел на бъбречно заболяване и бъбречна недостатъчност по сонографски критерии.
3. За първи път се въвежда понятието „рискова хемодинамика” при кардиоренален синдром, определят се нейните характеристиките и се предлага бърз метод за преценка.
4. За първи път се доказва, че сонографски показатели на сърцето и каротидните артерии могат да служат за скрининг на бъбречно заболяване и бъбречна недостатъчност.

12. ПРИЛОЖЕНИЯ

**Приложение 1. Описателна статистика на изследваните показатели
в Група 1**

Показател	N	Mean	SE	SD	Median	Min	Max	Percentiles	
								25th	75th
Възраст	38	54,42	2,10	12,95	56,00	30,00	76,00	45,50	67,00
BMI	38	24,23	0,58	3,58	24,37	17,30	37,40	22,08	26,05
Chol	36	4,90	0,12	0,74	4,84	3,41	7,50	4,30	5,20
HDL	36	1,39	0,03	0,20	1,40	1,02	1,82	1,25	1,49
LDL	36	2,67	0,10	0,59	2,67	1,61	4,11	2,12	3,03
VLDL	36	0,44	0,02	0,10	0,45	0,27	0,75	0,35	0,45
TG	36	1,45	0,07	0,40	1,40	0,64	2,10	1,09	1,78
Hb	38	141,39	1,97	12,15	141,00	120,00	167,00	131,75	151,00
Ht	36	0,41	0,01	0,04	0,40	0,32	0,48	0,37	0,45
Gluc	37	4,66	0,08	0,49	4,60	3,40	5,90	4,30	5,10
Alb	10	43,00	0,73	2,31	43,50	40,00	46,00	40,75	45,00
Ca	37	2,24	0,02	0,12	2,23	1,90	2,61	2,20	2,31
P	37	1,04	0,03	0,19	0,96	0,67	1,44	0,91	1,18
Uric Acid	38	316,16	12,24	75,46	301,50	161,00	488,00	264,00	366,25
Urea	38	4,52	0,19	1,18	4,55	1,80	7,80	4,10	5,10
eGFR	38	98,63	2,67	16,45	92,89	90,34	180,63	91,53	96,17
RRI	38	0,59	0,01	0,04	0,59	0,53	0,69	0,55	0,62
RVp	35	36,53	1,32	7,84	36,35	20,80	53,30	32,70	39,50
RVd	35	14,80	0,57	3,39	14,55	8,90	22,85	12,85	17,10

Ao	38	32,34	0,63	3,86	33,00	24,00	43,00	29,00	35,00
LA	38	31,89	0,73	4,49	32,00	22,00	40,00	29,75	35,25
RV	21	23,95	0,50	2,27	24,00	21,00	29,00	22,00	25,00
TDV	36	51,14	1,96	11,73	52,29	29,11	72,10	40,82	60,05
TSV	36	14,79	0,75	4,47	15,29	6,28	23,83	12,06	17,74
SV	36	36,69	1,51	9,09	35,21	22,44	60,25	29,60	43,39
EF	38	71,36	0,73	4,52	71,55	63,40	79,30	67,35	75,43
FS	35	40,64	0,65	3,82	40,70	33,70	47,00	37,40	44,00
LMI	37	80,63	3,60	21,90	78,04	45,73	129,39	65,00	95,07
E	38	0,65	0,02	0,12	0,66	0,42	0,88	0,56	0,74
A	38	0,48	0,02	0,15	0,47	0,21	0,81	0,38	0,57
E/A	38	1,46	0,08	0,50	1,37	0,64	3,45	1,15	1,70
DT	38	203,11	4,54	27,96	202,50	160,00	299,00	190,50	214,00
IVRT	38	88,45	1,84	11,37	85,00	75,00	107,00	75,00	96,00
Sm	38	0,12	0,00	0,02	0,12	0,09	0,18	0,11	0,14
Em	38	0,15	0,01	0,04	0,14	0,08	0,25	0,12	0,16
Am	38	0,13	0,01	0,03	0,12	0,06	0,24	0,11	0,14
Em/Am	38	1,24	0,07	0,40	1,18	0,67	2,83	1,01	1,35
E/Em	38	4,53	0,19	1,17	4,23	2,84	7,56	3,72	5,15
IMT	38	0,62	0,02	0,12	0,60	0,50	1,10	0,55	0,65
CARI	38	0,63	0,01	0,03	0,62	0,56	0,72	0,61	0,66
CVp	29	24,78	1,59	8,57	22,80	13,90	47,20	17,83	32,85
CVd	29	8,79	0,59	3,20	8,45	5,10	20,50	6,25	10,60

**Приложение 2. Описателна статистика на изследваните показатели
в Група 2**

Показател	N	Mean	SE	SD	Median	Min	Max	Percentiles	
								25th	75th
Възраст	35	52,51	2,25	13,28	54,00	26,00	78,00	43,00	62,00
BMI	35	28,18	0,86	5,10	28,09	19,33	41,02	24,62	30,74
Chol	35	6,54	0,52	3,05	5,39	3,20	16,70	4,82	7,02
HDL	34	1,30	0,06	0,38	1,25	0,80	2,42	0,99	1,43
LDL	33	4,04	0,43	2,45	3,26	1,80	11,63	2,48	4,33
VLDL	32	0,88	0,08	0,47	0,72	0,32	2,18	0,59	1,03
TG	35	2,22	0,17	1,03	1,90	0,76	4,85	1,43	3,00
Hb	35	139,54	2,59	15,30	139,00	103,00	164,00	128,00	151,00
Ht	33	0,41	0,01	0,05	0,42	0,31	0,49	0,37	0,44
Gluc	30	5,23	0,27	1,46	4,90	3,30	8,40	4,05	6,38
Alb	20	38,30	2,28	10,19	42,50	17,00	49,00	29,25	45,00
Ca	32	2,24	0,03	0,15	2,24	1,75	2,45	2,16	2,38
P	31	1,13	0,03	0,19	1,14	0,79	1,76	1,00	1,20
Uric Acid	35	387,26	14,05	83,12	384,00	191,00	576,00	321,00	451,00
Urea	34	5,55	0,31	1,79	5,60	2,20	8,20	4,08	7,10
eGFR	35	103,26	3,56	21,04	92,10	90,11	167,26	90,94	108,24
RRI	35	0,66	0,01	0,06	0,67	0,56	0,75	0,61	0,72
RVp	34	36,30	1,54	9,00	36,03	19,65	59,95	28,86	42,04
RVd	33	11,86	0,58	3,32	11,65	6,60	23,35	9,80	13,03
Ao	35	35,77	0,60	3,52	35,00	29,00	43,00	33,00	39,00
LA	35	39,11	1,00	5,94	39,00	29,00	51,00	34,00	43,00
RV	16	28,13	1,07	4,29	28,00	21,00	37,00	26,25	31,75

TDV	35	51,91	2,14	12,64	50,62	30,20	80,39	40,75	62,64
TSV	35	16,81	1,03	6,08	15,75	6,47	31,53	13,42	20,61
SV	35	35,26	1,32	7,81	36,15	22,50	56,78	28,47	39,88
EF	35	68,43	1,05	6,18	69,30	52,40	80,40	65,30	73,10
FS	35	38,41	0,79	4,68	38,90	26,90	48,30	35,40	41,80
LMI	35	124,05	7,19	42,51	118,29	37,89	236,55	102,95	146,17
E	35	0,67	0,03	0,18	0,65	0,33	1,12	0,53	0,77
A	35	0,60	0,04	0,21	0,62	0,18	1,13	0,48	0,73
E/A	35	1,36	0,17	0,98	1,00	0,53	4,89	0,85	1,47
DT	35	225,86	6,06	35,84	224,00	139,00	288,00	203,00	246,00
IVRT	35	106,40	3,78	22,33	107,00	64,00	160,00	85,00	117,00
Sm	35	0,11	0,00	0,03	0,11	0,07	0,19	0,09	0,13
Em	35	0,11	0,01	0,04	0,11	0,04	0,20	0,08	0,15
Am	35	0,12	0,00	0,03	0,12	0,07	0,19	0,10	0,14
Em/Am	35	0,98	0,08	0,45	0,82	0,33	2,22	0,69	1,33
E/Em	35	6,68	0,62	3,65	5,82	3,00	22,00	3,92	7,50
IMT	35	0,79	0,03	0,18	0,80	0,50	1,25	0,67	0,90
CARI	35	0,68	0,01	0,06	0,70	0,56	0,81	0,62	0,74
CVp	32	22,85	1,31	7,39	20,03	12,05	46,20	16,86	28,59
CVd	32	7,19	0,48	2,73	6,48	3,45	12,95	4,85	8,85

**Приложение 3. Описателна статистика на изследваните показатели
в Група 3**

Показател	N	Mean	SE	SD	Median	Min	Max	Percentiles	
								25th	75th
Възраст	60	57,30	2,17	16,82	61,00	22,00	84,00	42,75	70,00
BMI	60	25,99	0,55	4,27	26,18	16,90	38,09	23,24	28,08
Chol	60	5,31	0,16	1,24	5,17	2,91	8,09	4,61	5,94
HDL	59	1,26	0,05	0,42	1,20	0,67	2,42	0,95	1,40
LDL	59	3,15	0,14	1,10	2,96	1,43	6,36	2,31	3,63
VLDL	59	0,82	0,05	0,40	0,73	0,27	2,05	0,52	1,00
TG	59	1,86	0,10	0,80	1,72	0,55	4,50	1,27	2,20
Hb	57	114,91	3,14	23,68	115,00	60,00	155,00	98,50	133,00
Ht	47	0,34	0,01	0,07	0,34	0,17	0,46	0,29	0,39
Gluc	54	5,09	0,17	1,27	4,80	3,10	9,50	4,30	5,23
Alb	15	35,95	1,20	4,63	36,00	29,00	42,00	31,00	41,00
Ca	56	2,10	0,03	0,20	2,14	1,54	2,45	1,94	2,24
P	56	1,38	0,06	0,42	1,29	0,75	2,34	1,06	1,63
Uric Acid	56	447,75	13,52	101,16	457,00	179,00	701,00	397,25	515,25
Urea	58	14,84	1,04	7,93	12,70	3,80	37,90	9,25	20,10
eGFR	60	35,17	2,25	17,43	30,25	7,91	72,22	19,16	47,81
RRI	60	0,74	0,01	0,07	0,75	0,61	0,86	0,68	0,79
RVp	54	29,60	1,36	10,00	28,23	15,95	65,80	23,10	33,54
RVd	54	7,52	0,37	2,75	7,20	2,70	13,45	5,40	9,35
Ao	60	35,67	0,48	3,70	36,00	29,00	47,00	33,00	37,75
LA	59	41,93	0,87	6,65	43,00	29,00	57,00	36,00	46,00
RV	30	29,80	0,74	4,08	29,00	23,00	37,00	26,00	34,00

TDV	59	61,48	2,32	17,83	57,66	32,90	116,73	50,16	69,85
TSV	59	21,53	1,38	10,57	18,35	9,13	61,45	15,15	26,49
SV	59	40,02	1,35	10,37	38,23	19,40	73,55	32,90	47,10
EF	60	65,53	1,08	8,36	68,30	37,70	77,20	62,10	70,90
FS	57	37,07	0,70	5,27	38,50	18,50	45,90	35,00	40,31
LMI	58	156,37	7,29	55,55	145,37	57,73	332,27	121,25	179,32
E	60	0,69	0,02	0,19	0,71	0,35	1,13	0,54	0,83
A	58	0,68	0,02	0,19	0,73	0,25	1,00	0,56	0,82
E/A	58	1,10	0,07	0,53	0,92	0,47	2,80	0,78	1,21
DT	59	250,49	8,05	61,84	235,00	139,00	427,00	214,00	288,00
IVRT	59	112,97	2,79	21,42	117,00	75,00	171,00	96,00	128,00
Sm	60	0,10	0,00	0,02	0,10	0,05	0,16	0,09	0,12
Em	60	0,10	0,00	0,03	0,10	0,04	0,19	0,07	0,12
Am	59	0,12	0,00	0,03	0,12	0,06	0,26	0,10	0,14
Em/Am	59	0,85	0,04	0,33	0,79	0,36	2,00	0,64	1,00
E/Em	60	7,75	0,40	3,12	6,96	3,17	17,50	5,22	10,20
IMT	60	0,91	0,03	0,24	0,90	0,50	1,55	0,70	1,10
CARI	54	0,73	0,01	0,07	0,73	0,60	0,86	0,66	0,77
CVp	46	26,29	1,51	10,23	23,43	10,30	58,95	21,09	28,71
CVd	46	6,93	0,40	2,68	6,70	2,30	16,40	4,94	8,51

**Приложение 4. Описателна статистика на изследваните показатели
в Група 4**

Показател	N	Mean	SE	SD	Median	Min	Max	Percentiles	
								25th	75th
Възраст	19	50,58	3,48	15,18	55,00	19,00	74,00	41,00	60,00
BMI	19	24,58	0,94	4,10	22,94	20,31	33,16	21,09	28,53
Chol	14	4,45	0,28	1,00	4,70	2,39	5,68	3,74	5,32
HDL	14	1,00	0,07	0,25	1,06	0,62	1,51	0,79	1,11
LDL	12	2,79	0,20	0,70	2,80	1,67	3,84	2,33	3,49
TG	13	1,88	0,34	1,22	1,67	0,74	5,19	0,92	2,32
Hb	14	107,00	4,97	17,91	105,00	69,00	140,00	96,00	118,00
Ht	14	0,31	0,01	0,05	0,31	0,20	0,39	0,28	0,35
Alb	11	39,78	0,98	3,24	40,00	33,00	44,00	37,60	42,00
Ca	13	2,35	0,05	0,18	2,32	2,11	2,70	2,20	2,50
P	13	1,87	0,11	0,39	1,89	1,18	2,44	1,55	2,24
Uric Acid	13	307,69	13,77	49,66	294,00	228,00	410,00	270,50	344,50
Urea	13	17,13	0,79	2,86	17,30	12,40	21,30	14,60	20,00
eGFR	14	9,39	0,89	3,19	8,14	6,47	15,81	6,98	10,66
RRI	17	0,78	0,02	0,06	0,79	0,63	0,86	0,74	0,83
RVp	17	29,43	2,11	8,44	27,80	14,00	43,95	25,10	33,73
RVd	17	6,03	0,49	1,98	5,90	3,30	12,25	4,95	6,35
Ao	20	37,00	1,38	6,02	36,00	27,00	52,00	33,00	40,00
LA	20	44,53	1,80	7,85	42,00	35,00	59,00	39,00	49,00
RV	14	30,92	1,00	3,59	33,00	24,00	35,00	27,50	34,00
TDV	20	67,43	3,68	16,02	65,12	33,03	98,35	56,47	76,49
TSV	20	23,61	2,03	8,85	21,34	12,44	50,00	17,76	25,71

SV	20	42,47	2,81	12,24	44,29	13,09	60,78	35,50	52,60
EF	20	64,99	1,47	6,43	65,40	49,20	73,10	62,40	70,20
FS	20	35,96	1,07	4,64	36,10	25,40	42,10	33,30	39,80
LMI	20	187,81	11,91	51,90	173,92	119,67	333,07	153,55	222,95
E	20	0,72	0,05	0,23	0,77	0,35	1,11	0,48	0,89
A	19	0,76	0,05	0,23	0,79	0,17	1,13	0,66	0,91
E/A	19	1,13	0,22	0,94	0,86	0,53	4,18	0,65	1,01
DT	20	246,74	15,63	68,13	256,00	149,00	384,00	182,00	299,00
IVRT	20	114,58	7,30	31,80	117,00	75,00	182,00	85,00	128,00
Sm	20	0,10	0,01	0,03	0,09	0,07	0,18	0,08	0,12
Em	20	0,09	0,01	0,03	0,09	0,04	0,15	0,07	0,11
Am	19	0,12	0,01	0,03	0,12	0,09	0,18	0,10	0,14
Em/Am	19	0,77	0,05	0,22	0,75	0,36	1,22	0,65	0,91
E/Em	20	8,28	0,75	3,26	7,10	2,33	15,86	6,33	11,00
IMT	20	0,85	0,03	0,13	0,85	0,55	1,05	0,80	0,95
CARI	20	0,75	0,01	0,06	0,75	0,65	0,84	0,72	0,80
CVp	20	27,89	2,23	9,74	24,20	14,00	49,55	19,90	37,00
CVd	20	6,83	0,62	2,69	6,15	2,70	12,75	4,90	7,90

**Приложение 5. Описателна статистика на изследваните показатели
в Група 5**

Показател	N	Mean	SE	SD	Median	Min	Max	Percentiles	
								25th	75th
Възраст	12	42,17	2,62	9,08	39,50	31,00	57,00	33,50	50,50
BMI	12	23,79	1,04	3,16	24,11	18,49	31,00	21,25	25,71
Chol	10	4,82	0,33	1,05	4,83	3,20	6,88	4,13	5,43
TG	10	1,25	0,09	0,27	1,27	0,94	1,70	0,99	1,45
Hb	12	121,83	3,35	11,59	123,00	102,00	140,00	111,00	130,75
Ht	10	0,35	0,01	0,03	0,35	0,31	0,41	0,33	0,38
Gluc	10	4,69	0,18	0,56	4,60	4,10	5,67	4,18	5,15
Ca	10	2,25	0,06	0,19	2,27	1,98	2,55	2,03	2,41
P	9	1,00	0,12	0,35	0,90	0,60	1,74	0,78	1,18
Uric Acid	7	388,14	48,26	127,68	448,00	204,00	541,00	230,00	472,00
Urea	10	8,67	1,41	4,46	8,00	4,00	14,90	4,60	12,70
eGFR	12	68,94	8,07	27,95	67,01	19,43	111,68	49,86	94,34
RRI	12	0,66	0,02	0,07	0,65	0,54	0,79	0,62	0,74
RVp	12	36,28	3,51	12,14	33,85	22,60	68,10	27,30	40,80
RVd	12	12,08	1,52	5,27	9,70	6,60	23,70	8,68	16,43
Ao	12	35,08	0,76	2,64	35,00	31,00	40,00	33,00	37,00
LA	12	37,50	2,50	8,65	35,00	26,00	52,00	30,00	44,50
TDV	12	54,13	3,20	11,09	53,66	37,95	71,96	44,06	65,44
TSV	12	15,95	1,25	4,32	14,74	11,46	26,01	12,49	18,29
SV	12	38,13	2,24	7,75	38,87	26,50	50,93	32,00	42,66
EF	12	69,88	1,10	3,81	70,80	62,00	75,00	67,78	72,68
FS	12	39,38	0,84	2,92	39,90	34,00	43,60	37,75	41,60

LMI	12	131,96	12,39	42,93	128,54	80,92	240,56	97,86	153,12
E	12	0,74	0,05	0,16	0,72	0,54	1,01	0,57	0,86
A	12	0,61	0,04	0,15	0,62	0,31	0,78	0,49	0,77
E/A	12	1,20	0,09	0,31	1,15	0,72	1,86	1,03	1,38
DT	12	213,08	6,58	22,81	210,50	182,00	267,00	194,75	224,00
IVRT	12	101,42	2,83	9,80	107,00	85,00	117,00	96,00	107,00
Sm	12	0,11	0,01	0,02	0,11	0,08	0,13	0,08	0,13
Em	12	0,12	0,01	0,03	0,11	0,09	0,17	0,09	0,14
Am	12	0,12	0,01	0,04	0,11	0,07	0,19	0,08	0,15
Em/Am	12	1,06	0,10	0,33	1,13	0,63	1,67	0,70	1,29
E/Em	12	6,60	0,47	1,64	6,24	4,12	10,10	5,55	7,79
IMT	12	0,71	0,05	0,17	0,63	0,55	1,10	0,60	0,83
CARI	12	0,68	0,02	0,06	0,69	0,59	0,77	0,64	0,74
CVp	12	27,73	2,56	8,88	27,15	15,90	44,40	20,83	33,98
CVd	12	8,66	0,93	3,22	7,55	4,80	14,20	5,85	11,83

13. ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ НА НАУЧНИ ФОРУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Списък на публикациите

1. Р. Кръстева, Е. Андреев, М. Киройчева, А. Кундурджиев, Б. Киперова
Контраст – индуцирана нефропатия след венозна урография с Iopromid,
Рентг. И Радиол, 3, стр. 20-22, 1997г.;
2. Богов, Р. Джераси, М. Любомирова, А. Кундурджиев и Б. Киперова.
“Диагностична стойност на триплекс – ехографията и Power Doppler при
пациенти с бъбречна амилоидоза в сравнение с други паренхимни
бъбречни заболявания”. Сп. “Нефрология, хемодиализа и
трансплантация”, бр.2, 1999, 5, 30 – 35
3. Джераси Р., Б. Богов, М. Любомирова, А. Кундурджиев, Б. Киперова.
Конвенционална и Доплер-ехография при болни с хронична бъбречна
недостатъчност. Сп. “Нефрология, хемодиализа и трансплантация”. Бр.
1-2, 2000, 6, 55-59
4. Bogov B., Djerassi R., Koundourdjiev A. Diagnostic value of Triplex
Ultrasound and Power Doppler in patients with renal amyloidosis and other
parenchymal diseases. Ultraschall in der Medizin., I, suppl 20, 9, S15.
5. Djerassi R., Bogow B., Kundurdjiev A, Stoyanova M. Diagnostic value of
Triplex Ultrasound and Power Doppler in patients with Chronic renal failure.
Ultraschall in der Medizin., I, suppl 20, 99, S131.
6. Христова К, Кундурджиев А, Райнов Е. Сърдечна недостатъчност.
Атерогенни рискови фактори и социално значими съдови заболявания.
Редактор М. Орбецова. София 2005г. Издава „Сърце и здраве”
7. М.Любомирова¹, Ат.Кундурджиев¹, Б. Богов¹, Н. Стоянова², Е.
Харангозо², Вл. Христов², Ст. Денчев², Б. Киперова² – Класически
сърдечно-съдови рискови фактори при болни с хронична бъбречна
недостатъчност в предиализен стадий. Нефрология 2006, 21-26

8. М. Любомирова¹, Ат. Кундурджиев¹, Я. Симова², Ст. Денчев², Б. Киперова² – Лявокамерна хипертрофия при болни с хронична бъбречна недостатъчност в преддиализен стадий. Нефрология, диализа и трансплантация. Бр.1-2, 27-37, 2007
9. Ат. Кундурджиев¹, Р. Кръстева¹, М. Николова,¹ М. Крупев², В. Стойнова³, Р. Джераси¹, Б. Киперова¹, Ат. Йонков⁴, М. Цветков⁵, Ч. Еленков⁵. Необичаен артериален бъбречен кръвоток при болен с тромбоза на бъбречната вена–значение на образните методи. Рентгенология, Радиология 2008 г. 2; Том XLVII стр. 133-137.
10. А. Кундурджиев. Основни механизми на взаимодействие и увреждане при кардиоренален синдром. Медикарт. Кардиология. брой 1. 2012 г. стр. 60-62
11. А. Кундурджиев, Б. Богов, М. Николова, М. Любомирова.Т. Кундурджиев. Възможности на комплексното ехографско изследване за оценка на кардиоренален синдром. Медикарт. Нефрология. Брой 4. 2012 г. стр. 67-72

Участия и доклади от национални конгреси свързани с темата

1. Кръстева Р, Е. Андреев, М. Киройчева, Ат. Кундурджиев, Б. Киперова. Контраст – индуцирана нефропатия след венозна урография с опрамид, . Национална научна конференция с международно участие, 30 г. център по спешна диализа, 7-9 май 1998г., София;
2. М. Любомирова, Б. Богов, Р. Джераси, Ат. Кундурджиев, М. Стоянова, Б. Киперова, Дифузни бъбречни заболявания – нови аспекти в диагностиката – Триплекс ехография, Power Doppler сонография, IX Конгрес на Българската асоциация по радиология, 25-27 септември 1998г., гр. София.

3. Р. Джераси, Б. Богов, А. Кундурджиев, М. Любомирова, М. Стоянова, Б. Киперова; “ Нови аспекти в ехографската диагноза на дифузните бъбречни заболявания – триплекс и Power Doppler ехография”; Юбилейна национална научна конференция “Холестатични жълтеници”; 12-13.06.1998, София
4. М. Любомирова, Р. Джераси, Б. Богов, А. Кундурджиев, М. Стоянова, Б. Киперова: “Дифузни бъбречни заболявания-нови аспекти в диагностиката. Триплекс-ехография и Power Doppler сонография”; Девети конгрес на Българската асоциация по рентгенология, София, 25-27 септември, 1998
5. Любомирова М, Б.Богов, А.Кундурджиев, М.Стоянова, Р.Джераси, Б.Киперова. Пулсативен и резистивен индекс при болни с различна степен на бъбречна недостатъчност. Национална научна конференция ”Приложение на извънбъбречните методи на очистване на кръвта в спешната медицина”7-9 май 1998г, София
6. Б.Богов, Р.Джераси, М. Любомирова, А. Кундурджиев и Б. Киперова. “Диагностична стойност на триплекс – ехографията и Power Doppler при пациенти с бъбречна амилоидоза в сравнение с други паренхимни бъбречни заболявания”. III Национален конгрес по Нефрология, 21-24 Октомври, 1999, София, България
7. А. Кундурджиев, Б. Богов, Т. Кундурджиев. „Ехографски и Доплер-ехографски промени на бъбреците, сърцето и каротидните артерии и тяхното значение за оценката на кардиореналния синдром”. XIV Национален конгрес по ултразвук в медицината с международно участие. 2-4 декември 2011 г. гр. Сандански

Участия и доклади от международни конгреси свързани с темата

- 1.. R.Krasteva, E. Andreev, M. Kiroitcheva, At. Koundourdjiev, B. Kiperova, Contrast – induced nephropaty following intravenous urographhy with Iopramid, Nephrolog, vol.3, supply 1, 349, 1997, XIVth International Congress of Nephrology, 25- 29 May, Sidney, Australia
- 2.. Bogov B., R.Djerassi, A.Koundourdjiev, M.Lubomirova, B.Kiperova. Triplex Ultrasound and Power Doppler in patient with Renal amyloidosisand other parenchymal disesases. 9th Congress of World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology, Florence, Italy, 6-10.05.2000, vol.26, suppl.2,2000, A34
- 3.. R. Djerassi, M. Ljubomirova, A. Koundourdjiev, B. Bogov, M. Stojanova, B. Kiperova: "Can Power wave analyses be helpful for diagnostic algorithm in patients with renal failure"; BANTAO-Third Congress, Belgrad,Yugoslavia, Sept. 18-20;98
- 4.. R. Djerassi, B. Bogov, A. Koundourdjiev, M. Ljubomirova, B. Kiperova:" Triplex ultrasound in patients with diffuse renal parenchymal diseases"; EUROSON 98-SFAUMB 98; 10th Congress of EFSUMB, March 26-30,Tours,France;
5. Djerassi, B. Bogov, M. Ljubomirova, A. Koundourdjiev, B. Kiperova. "What,s new in the diagnostic algorithm in patients with chronic renal failure (CRF): Conventional ultrasound and doppler wave analysis". XXXVI congress of ERA/EDTA, 5-8, September, 1999, Madrid, Spain. Abstr. Nephrology, Dialysis, Transplantation 14, 1999, 9, A117
6. Bogov B., R.Djerassi, A.Koundourdjiev, M.Lubomirova, B.Kiperova. Triplex Ultrasound and Power Doppler in patient with Renal amyloidosisand other parenchymal disesases. 9th Congress of World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology, Florence, Italy, 6-10.05.2000, vol.26, suppl.2,2000, A34

7. Bogov B., Djerassi R., Koundurdjiev A. Diagnostic value of Triplex Ultrasound and Power Doppler in patients with renal amyloidosis and other parenchymal diseases. 8th Congress of World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Ultraschall in der Medizin., I, 1999, suppl 20, 9, S15.
8. Djerassi R., Bogow B., Kundurdjiev A, Stoyanova M. Diagnostic value of Triplex Ultrasound and Power Doppler in patients with Chronic renal failure. 8th Congress of World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Ultraschall in der Medizin., I, suppl 20, 99, S131
9. Koundurdjiev Atanas, Boris Bogov, Roumiana Krasteva, Todor Koundurdjiev. Ultrasonography in cardiorenal syndrome. EUROSON 2012 EFSUMB Annual Meeting. 22-24 April. Abstract Book. Madrid. Spain.
10. A. Koundurdjiev, B. Bogov, R. Krasteva, T. Koundurdjiev. Ultrasonography in cardiorenal syndrome. IV Congress of the Macedonian Society of Nephrology, Dialysis, Transplantation and Artificial Organs (MSNDTAO) with International Participation. Abstract Book, p. 63

Участия в монографии свързани с темата

1. Атерогенни рискови фактори и социално значими съдови заболявания, доц. Мария Орбецова, доц. Румен Стоилов, д-р Евгения Василева, д-р Людмил Груев, д-р Емил Райнов, д-р Красимира Христова, д-р Атанас Кундурджиев изд. „Сърце и здраве” 2005 г.

14. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Беловеждов,Н. Сърдечно-съдови усложнения при хронична бъбречна недостатъчност, С., Тип Топ Прес, 2007, 188 с.
2. Владимирова-Китова Л. Неинвазивни техники за оценка на атеросклерозата. Българска кардиология 2006. 12: 12-20
3. Владимирова-Китова Л и колектив. Каротидната ехограма – прозорец към коронарната и мозъчна атеросклероза. Пловдив 2009 Медицинско издателство ЕТ „ВАП”
4. Владимирова-Китова Л. Към съвременния аспект на атеросклерозата. Пловдив 2011 Медицинско издателство ВАП
5. Григоров Мл. Кардиология 2010 г. Български кардиологичен институт.
6. Григоров Мл, ред. Григоров Мл, Георгиев Л, Григоров Вл, Смилкова Д. Сърдечна недостатъчност. Патофизиология, клиника и лечение. София. Арсо; 2003
7. Григоров,Н. Основи на Доплеровото изследване . Клинична Доплер ехография (под редакцията на Н. Григоров), С., Лидер Прес, 1997,
8. Груев Л. Наръчник по Ехокардиография., С, ВJS-Джоана Сталева, 2001, 136-137.
9. Делийска Б. Нефропротекция при болни със сърдечно-съдови заболявания. В: От науката до леглото на болния - принципи на поведение при социално значими заболявания в ежедневната практика. Профилактика, Диагностика, Терапия, Актуални Проблеми. (ред. И. Томов и Н. Гочева), С., Хавитис, 2006, 75-82.
10. Денчев С. Ендотелна функция и дисфункция. Българска кардиология. 2006. 12: 5-11

11. Джераси Р. Бъбреци. В: Абдоминална ехография и повърхностни структури, (под редакцията на Н. Григоров), С., Лидер Прес, 1995, 136-172.
12. Джераси, Р., Б. Богов, М. Любомирова и сътр. Резистент индекс (RI) при болни с хронична бъбречна недостатъчност. – Диагностичен и терапевтичен ултразвук, 7, 1999, № 2, 25-30.
13. Димитров Ц. Хронична бъбречна недостатъчност. Клинична нефрология. Василев Т и Стефанов Г. Ред. Медицина и физкултура София 1990 г.
14. Кинова Е, Кожухаров Хр. Диастолна функция на лява камера и Доплер ехокардиографски методи за оценка. Българска кардиология 2002;1:13-21
15. Кинова Е, Кожухаров Хр. Нови Доплер ехокардиографски методи за оценка на диастолната функция при нестабилна ангина пекторис. Българска кардиология 2002;1:22-7
16. Киперова Б. и сътр. Влияние на Eроetin alfa върху левокамерната хипертрофия при пациенти в предиализен стадий на хронична бъбречна недостатъчност. – Нефрол. Диал. Трансплант., 9, 2003, № 2-3, 55-59.
17. Киперова, Б. Взаимоотношения сърце - бъбреци. Профилактика, Диагностика, Терапия, Актуални Проблеми. (Ред. И. Томов и Н. Гочева), С., Хавитис, 2006, 59-67
18. Кожухаров Хр. Кинова Е. Остър коронарен синдром клинично-ехокардиографска оценка. София 2004. Издателство „Авангард Прима”
19. Кръстева Р. Диагностични възможности на Doppler – ултразвуковото изследване на бъбреците при болни с бъбречна колика, с артериална хипертония и за определяне на разделната функция на бъбреците. Дис. 2006 г.

20. Кръстева Р., Е. Андреев, Н. Царибашев, Б. Киперова. Конвенционална и Doppler ехография при болни с едностранна бъбречна обструкция. Нефрология, хемодиализа и трансплантация, 1998, № 4, 33-36.
21. Кръстева,Р. Доплер изследване на бъбреците. В: Атлас по ултразвукова диагностика (под редакцията на В. Чакърски), С., Мед. Физк., 2004, 329-369
22. Кътова, Цв. Доплер ехокардиография, С., Лидер Прес, 1998, 278 с.
23. Любомирова М . Оценка на сърдечно-съдовия риск в преддиализния стадий на бъбречна болест. София 2009 Артик – 2001
24. Любомирова М. Хронична бъбречна недостатъчност в преддиализен стадий и сърдечно-съдови рискови фактори Дис. 2007 г.
25. Любомирова М., Е. Андреев, М. Стоянова, Р. Джераси и Б. Киперова. Бъбречни заболявания и типове нарушения в липидната обмяна. – Нефрол. Диал. Транспл. 10, 2004, № 1-4, 43-48.
26. Любомирова М., Р Кръстева, Р. Джераси и Б. Киперова. Оценка на 10-годишния кардиоваскуларен риск въз основа на Framingham Point Score при болни с ХБН преди и след тримесечно лечение с ниски дози Atorvastatin. – Нефрол. Хемодиал. Транспл., 8, 2002, № 1-4, 63-68.
27. Марчев С, Тишева С. Принципи на тъканната Доплер ехокардиография. Диагностичен и терапевтичен ултразвук. 2011 брой 1. 18-23.
28. Национален консенсус за ултразвукова диагностика и поведение при екстракраниална каротидна патология. Под редакцията на Титянова Е, Стаменова П, Гиров К, Петров И, Велчева И. 11 март. 2011 г. София.

29. Ненов Д, Тодорова В. Ред. Съвременна геронтонефрология. 1999 г. Университетско издателство „Св. Климент Охридски“. Фондация „Бъбрек“
30. Орбецова М, Стоилов Р, Василева Е, Груев Л, Райнов Е, Христова К, Кундурджиев А. Атерогенни рискови фактори и социално значими съдови заболявания. Издава „ Сърце и здраве“ 2005 г.
31. Петрова Ю, Каменов З, Христова Д. Сравнение между мануалния и автоматичен метод за измерване на интима-медия на каротидната артерия. Диагностичен и терапевтичен ултразвук. 2011 брой 1. 39-44
32. Станева М, Петров И, Карамфилов К, Димитров Н, Чирков А. Честота на екстракраниалната каротидна патология при болни с исхемична болест на сърцето. Българска кардиология. 2006, 12: 21-25
33. Стефанов Г. Ренопаренхимна хипертония . Клинична нефрология под редакцията на проф. Тончо Василев и проф. Георги Стефанов – 1990 г., „ Медицина и физкултура“ - София
34. Титянова Е. Ултразвукова диагностика в неврологията 2006 г. София. Издател КОТИ ЕООД
35. Томов Ил. Наумов Н. Клинична ехокардиография. Ехокардиографска диагностика на вътрешните болести. София. Медицина и физкултура;1992 г.
36. Томов Ил. Редактор. Кардиология. Том 2. 2003 г. Издателство „Знание“ ЕООД.
37. Шотеков П. Патология на каротидната артерия. Ултразвукова диагноза и лечение. Медицинско издателство АРСО 2008 г. София.
38. Abromeit S, Knies S, Schmidt HB et al. Systemic inflammation and anemia in chronic heart failure. Eur Heart J 2003;24(Suppl):487

39. Adam Whaley-Conell, Andrew S. Bombback, Samy I. McFarlane, Suying Li, Tricia Roberts, Shu-Cheng, Allan J. Collins, Keith Norris, George L. Bakris, James R. Sowers, Peter A. McCullough on behalf of the Kidney Early Evaluation Program Investigators. Diabetic cardiovascular disease predicts Chronic Kidney disease Awareness in the Kidney Early evaluation Program. *Cardiorenal Medicine* 2011;1:45-52
40. Adam Whaley-Conell, Das Purkayastha, Antony Yadao, James R. Sowers. Central pressure and biomarker responses to rennin inhibition with ramipril in obese hypertensives: The ATTAIN Study. *Cardiorenal Medicine* 2011;1:53-66
41. Adam Whaley-Conell, Lakshmi Pulakat, Vincent G. De Marco, Melvin R. Hayden, Javad Habibi, Erik J. Henriksen, James R. Sowers. Overnutrition and the cardiorenal syndrome: Use of a rodent model to examin mechanisms. *Cardiorenal Medicine* 2011;1:23-30
42. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, Lejemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, Bercovitz RL, Galvao M, Horton DP, ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators: Characteristics and autcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005;149:209-216
43. Agarval S, P. Dangri, OP Karla, S Rajpal. Echocardiographic assessement of cardiac disfunction in patient of chronic renal failure. *IACM* 2003;4(4):296-303
44. Agarval S et al. The lingering dilemma of arterial pressure in CKD& what do we know, where do we go? *Kidney International Supplement.* (2011) 1; 17-20

45. Akintunde A.A et al. Prevalence of echocardiographic indices of diastolic dysfunction in patient with hypertension at a tertiary health facility in Nigeria. *The Internet Journal of Cardiology*.2009 Volume 6 Number 2
46. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G et al. Reduced kidney function and anemia as a risk factors for mortality in patient with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 955-962
47. Albert Morato, Angels Gines et al. Diagnosis of functional kidney failure of cirrhosis with Doppler sonography: Prognostic value of resistive index. *Hepatology* 2005 doi:10.1002
48. Alterini B, Mori F, Terzani E, et al. Renal resistive index and left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a close link. *Ann Ital Int* 1996;11:107-113
49. Amann K, Wolf B, Nichols C et al (1997) Aortic changes in experimental renal failure: hyperplasia or hypertrophy of smooth muscle cells? *Hypertension* 29:770–775
50. Amann K, Ritz E (2001) The heart in renal failure: Morphological changes of the myocardium – New insights. *J Clin Basic Cardiol* 4:109–113
51. American Society of Echocardiography committee on standards , subcommittee of Two-dimensional Echocardiograms, Recommendations for quantitation of left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-367
52. Anand J, Mc Murria JJ, Withmore J et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation* 2004; 110: 149-154
53. Annual Date Report. <http://www.ursds.org/adr.htm>(accessed October 20,2010)
54. Appleton C, Hattle L, Popp R. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a

- combinet hemodynamic and Doppler echocardiographyc study, J Am Coll Cardiol 1988;12:426-40
55. Appleton C, Hattle L. The natural history of left ventricular filling abnormalities by two-dimensional and Doppler echocardiography. *Echocardiography*. 1992;9:437-57
 56. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ et al (2003) Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke* 34:2060–2065
 57. Arnold MF, Voigt JU, Kukulski T, Wranne B, Sutherland GR Hatle L. Does atrioventricular ring motion always distinguish constrictioction from restriction ? A Doppler miocardial imaging study. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:391-395
 58. Atalay et al. Systolic and diastolic function in children with chronic renal failure. *Pediatr Int* 2002 Feb; 44(1): 18-23
 59. Baldamus CA, Mantz P, Kachel HG et al (1984) Baroreflex in patients undergoing hemodialysis and hemofiltration. *Contrib Nephrol* 41:409–414
 60. Barberato SH, Mantilla DE, Missocami MA, Goncalves SM, Bignelli AT, Riella MC. Et al. Effect of preload reduction by hemodialysis on left atrial volume and echocardiographyc Doppler parameters in patients with end-stage renal disease. *Am J Cardiol* 2004;94:1208-1210
 61. Barberato SH, Pecoits Filho R. Echocardiographyc alteration in patient with chronic kidney failure undergoing hemodialysis. *Arq Bras Cardiol*. 2010 vol.94.no.1 version ISSN 0066-782X
 62. Barberato SH, Pecoits Filho R. Prognostic value of left atrial volume index in hemodialysis patients. *Arq Bras Cardiol* 2007;88:643-650
 63. Barberato SH, Pecoits-Filho R: Usefulness of left atrial volume for the differentiation of normal from pseudonormal diastolic function pattern in patients on hemodialysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:359-365

64. Barrinuevo A, Vargas-Machuca G, Pulido F, Sacaluga L, Govantes M, Martinez A. Transthoracic echocardiography findings in patients with chronic kidney disease awaiting kidney transplantation. *Transplantation Proceeding*. 2010;42;8:3123-3125
65. Barrionuevo A, Gonzales V, Gomez P, Govantes G and Martinez A. Transthoracic echocardiographic findings in patients with chronic 2010;42(8):3123-3125
66. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 355:260–269
67. Bellasi A, Ferramosca E, Ratti C, Block G, Raggi P. Cardiac valve calcification is a marker of vascular disease in prevalent hemodialysis patients. *J Nephrol* doi:10.5301/JN2011.8446.[Epub ahead of print]
68. Bergeron S, Hillis GS, Haugen N, Oh JK, Bailey KP, Pellikka PA. Prognostic value of dobutamin echocardiography in patients with chronic kidney disease, *Am Heart J*. 2007;153:385-91
69. Berl T, Henrich W. Kidney –heart interactions: Epidemiology, Patogenesis and Treatment. *CJASN*. 2006 vol.1, no.1. 8-18
70. Bock J, Gottlieb S. Contemporary reviews in cardiovascular medicine. Cardiorenal syndrome. New perspectives. *Circulation*. 2010;121:2592-2600.
71. Bomback A et al. Sugar-sweetened soda consumption, hyperuricemia and kidney disease. *Kidney Int*. 2010;77:609-616.
72. Bommart S, Cliché A, Therasse E, Giroux MF, Vidal V, Oliva VL, Soulez G. Renal artery revascularization: predictive value kidney length and volume weighted by resistive index. *AJR*. 2010 May; 194(5):1365-72

73. Bolger AP, Bartlet FP, Penston et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patient with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1225-1227
74. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. (January 2005). "The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'". *Eur. Heart J.* 26 (1): 11–17.
75. Braunwald E. *Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine.* 9th ed. Philadelphia,PA:WB Saunders;2012
76. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progression nature of kidney disease: the role hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982;307:652-659
77. Briet M, Bozec E, Laurent S et al (2006) Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease. *Kidney Int* 69:350–357
78. Bude RO, Rubin JM, Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance. *Radiology* 1999;211:411-417
79. Burton R, Helmut R. *Renal pathophysiology – the essentials.* 1994. Williams&Wilkins. A Waverlly Company
80. Casadei A, Floreani M, Fanolla A, Cosio G, Marchesi M. Peripheral arterial disease in a population of type 2 diabetic patients: its correlation with microangiopathy and laboratory parameters. *Minerva Cardioangiol.* 2003 Jun; 51 (3): 323-8
81. Catalano D, Trovato GM, Martines GF, Pirri C, Trovato FM. Renal function and severity of bright liver. Relationship with insulin resistance, intrarenal resistive index, and glomerular filtration rate. *Hepatol Int.*2011 Jan 28.[Epub ahead of print]

82. Cioffi G, Tarantini L, Frizzi R, Stefeneli C, Russo T, Selmi A, Toller C, Furlanello F, de Simone G. Chronic kidney disease elicits excessive increase in left ventricular mass growth in patients at increased risk for cardiovascular events. *Journal of Hypertension*. 2011; 29(3):565-573
83. Chan CT, Shen XS, Picton P et al (2008) Nocturnal home hemodialysis improves baroreflex effectiveness index of end-stage renal disease patients. *J Hypertens* 26:1795–1800
84. Choi J et al. Sugar-sweetened soft drinks, diet soda drinks and serum uric acid level. The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2008;59:109-116
85. Claudon M, Barnewold CE Taylor GA, Dunning PS, Boget R, Badawy AB. Renal blood flow in pigs: changes depicted with contrasted-enhanced harmonic US imaging during acute urinary obstruction. *Radiology* 1999;212:725-731
86. Coats W, Baig S, Alpert A, Aggarwal K. Utility of echocardiography in the evaluation of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease. *Advanced in Peritoneal dialysis* 2009 Vol 25
87. Coresh J, Astor BC, Green T, Eknoyan G, Levey AS: Prevalence chronic kidney disease and decrease kidney function in adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1-12
88. Culeton GF, Larson MG, Wilson PWF et al (1999) Cardiovascular disease and mortality in a community based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 56:2214–2219
89. Culeton BF, Larson MJ, Evans JC et al (1999) Prevalence and correlates of elevated serum creatinine levels: The Framingham Heart Study. *Arch Intern Med* 159:1785–1790
90. Cuspidi C, Mancia G, Ambrosioni E, Pessina A, Trimarco B, Zanchetti A; APROS Investigators. Left ventricular and carotid structure in

- untreated, uncomplicated essential hypertension: results from the Assessment Prognostic Risk Observation Survey (APROS). *J Hum Hypertens*, 2004 Dec; 18(12):891-6
91. Cuspidi C, Lonati L, Macca G, Sampieri L, Fusi V, Michev I, Severgini B, Salerno M, Magrini F, Zanchetti A. Prevalence of left ventricular hypertrophy and carotid thickening in a large selected hypertensive population: impact of different echocardiographic and ultrasonographic diagnostic criteria. *Blood Press*, 2001; 10(3): 142-9
 92. Dadfarmay S, Wahba I. Acute kidney injury due to pulmonary embolism: the case for congestive renal failure. *NDT Plus* (2011)4 (5): 295-298
 93. Dangri R, Agarwal S, Kalra OP, Rajpal S. Echocardiography assessment of left ventricular hypertrophy in patients of chronic renal failure. *Indian Journal of Nephrology*. 3003; 13: 92-97
 94. Damman K, Navis G, Smilde T, Voors A, Wim van der Bij, Dirk van Veldhuisen and Hellege H. Decreased cardiac output, venous congestion with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2007. 9; 9: 872-878
 95. Davenport A et al. ADQI7: the clinical managements cardio-renal syndromes: work group statements from 7th ADQI consensus conference. *Nephrol Dial Transplant*. 2010. 25(7): 2077-2089
 96. Davidson A, Talner L, Downs W. A study of the angiographic appearance of the kidney in an aging normotensive population. *Radiology*, 92, 1969, 975-983
 97. D,hooge J, Heimdal A, Jamal F et al. Regional strain and strain rate mesurments by cardiac ultrasound: principles, implemetation and limitation. *Eur J Echocardiography* 2000;1:154-70
 98. Darmon M, Schortgen F, Vargas F, Liazydi A, Schlemmer B, Brun-Buisson C, Brochart L. Diagnostic accuracy of Doppler renal resistive

- index for reversibility of acute kidney injury in critically ill patients. *Intensive care Med* 2011 Jan;37(1):68-76
99. Deeg K et al. Doppler sonographic estimation of normal values for flow velocities and resistance indices in renal arteries of healthy infants. *Ultraschall Med* 2003 Oct; 24(5) 312-22
 100. De Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitis O, Alderman MH. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessments of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1251-1260
 101. Derchi LE, Leonchini G, Parodi D et al. Mild renal dysfunction and renal vascular resistance in primary hypertension. *Am J hypertens* 2005;18:966-971
 102. Derregrotaglie S, Sands RL, Gillespie BW, Gnanasekaran G, Zannad F, Sengstock D, Finkelstein F, Kiser M, Eisele G, Hinderliter AL, Levin NW, Cattani V, Saran R, Rajagopalan S. Association between markers of collagen turnover, arterial stiffness and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease (CKD): the Renal Research Institute (RRI)-CKD Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 May 11. [Epub ahead of print]
 103. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl. Med* 2008; 358:1336-1345
 104. Devereux R.B. Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography. Anatomic validation, standardization, and comparison to other methods. – *Hypertension*, 9, 1987, (2 Pt 2), II 19-26.
 105. Diamond JR, Karnovsky MJ (1988) Focal and segmental glomerulosclerosis: analogies to atherosclerosis. *Kidney Int* 33:917–924

106. Dodd G, Tublin M, Shah A, Zajko AB, Imaging of vascular complications associated with renal transplants. *AJR*. 1991;171:449-459
107. Doi Y et al. Association of renal resistive index with target organ damage in essential hypertension. *American Journal of Hypertension*, (9 August 2012) I doi:10.1038/ajh.2012.113
108. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, Al-Bakshy F, Dhyr M, Quinones MA et al. Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressure: a comparison of tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in patients with pulmonary arterial catheter. *Circulation* 2004;109:2432-2439
109. Douchet MP, Couppie P, Verdun A, Chantrel F, Quiring E, Hannedouche T. Doppler Echocardiography of left ventricular filling in chronic renal insufficiency: before and after dialysis. *Nephrologie*. 1997,18(7):291-8
110. Dries D, Exner D, Domanski M, Greenberg and Stevenson L. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*, 2000.35;3:681-689
111. Dupont M, Shrestha k, Tang W. Revisiting the cardio-renal hypothesis: the pivotal role of the kidney in congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2011, 13(8):820-822 gfr116
112. El Nahas AM (1988) Glomerulosclerosis: a form of atherosclerosis. In Davidson AM, ed.; *Nephrology*, pp 1206–1218, Bailliere Tindall, London
113. Ennezad P et al. Renal resistive index and its prognostic significance in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Nephrology Dialysis Transplantation Advance access* 10.1093/ndt/

114. Farias C, Rodrigues L, Garcia M, Sun J, Klein A, Thomas J. Assessment of diastolic function by Tissue Doppler Echocardiography: Comparison with standard transmitral and pulmonary venous flow. *J Am Soc Echocardiogr* Vol.12 (8) 1999, 609-617
115. Fellstrom, Jardine AG, Schmieder RE et al (2009) Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 360:1395–1407
116. Fesler P, Safar ME, du Cailar G et al (2007) Pulse pressure is an independent determinant of renal function decline during treatment of essential hypertension. *J Hypertens* 25:1915–1920
117. Figenbaum H. Echocardiography. 5th edition. Lea&Febiger. A Wevarylly company. 1994.
118. Florczak E, Januszewicz M, Januszewicz A, Prejbisz A, Kaczmarska M, Michalowska I, Kabat M, Rywik T, Zielinski T et al. Relationship between renal resistive index and early target organ damage in patients with never-treated essential hypertension. *Blood Press.* 2009;18(1-2):55-61
119. Foley RN, Parfrey P, Harnett J, Kent G, Martin C, Murray D, Barre P. clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney International* 1995; 47, 186-192
120. Foley RN, Murray AM, Li S, Herzog CA, McBean AM, Eggers PW, Collins AJ: Chronic kidney disease and risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:489-495
121. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Serial change in echocardiographic parameters and cardiac failure in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:912-916

122. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:2024-2031
123. Fonarow GC et al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: Classification and regression tree analysis. *JAMA*. 2005;293: 572-80
124. Forman D, Butler J, Wang Y, Abraham W, O'Connor C, Gotlieb S, Loh E, Massie B, Rich M, Stevenson L, Young J, Krumholz H. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll of Cardiol*. 2004; 43(1). 61-67
125. Francis et al. Rapidly progressive aortic stenosis associated with hyperparathyroidism in renal failure. *The Lancet*. 1988. 331; 8579: 246-247
126. Frauchiger B, Nussbaumer P, Hugentobler M, Staub D. Duplex sonographic registration of age and diabetes related loss of renal vasodilatory response to nitroglycerin. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:827-832
127. Frauchiger B, Schmid H, Roedel C, Moosmann P, Staub D. Comparison of carotid resistive indices with intima-media thickness as sonographic markers of atherosclerosis. *Stroke*. 2001;32:836-841
128. Freeman RV, Mehta RH, Al Badr W, Cooper JV, Kline-Rogers E, Eagle KA, Influence of concurrent renal dysfunction on outcomes of patients with acute coronary syndromes and implication of the use of beta-blockers. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:718-24
129. Gaitini D, Soudack M. Diagnosing carotid stenosis by Doppler sonography. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 1127-1136
130. Galderisi M, Cicala S, Sangiorgi G, Caso P, de Divitis O. Tissue Doppler-derived postsystolic motion in a patient with left bundle

- branch block: a sign of myocardial wall asynchrony. *Echocardiography*. 2002;19:79-81
131. Galderisi M et al. Recommendations of the European Association of Echocardiography How to use echo-Doppler in clinical trials: different modalities for different purposes *Eur J Echocardiogr* (2011) 12 (5): 339-353. doi: 10.1093/ejechocard/jer05
 132. Garcia M, Thomas J, Klein A. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol*, 1998; 32: 865-875
 133. Garcia M.J, A step closer in the quest for reliable quantification in echocardiography. *European Journal of Echocardiography*.2003:1-2
 134. Gautham Viswanathan and Scott Gilbert. The cardiorenal syndrome: Making the connection. *International Journal of nephrology*.2011.doi:10.4061/2011/283137
 135. Gerstein HC (2001) Diabetes and the HOPE study: implications for macrovascular and microvascular disease. *Int J Clin Pract Suppl* (117):8–12
 136. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu Cy: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004 351: 1296-135
 137. Gottlieb SS et al. The prognostic importance of different definition of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail*. 2002. 8:136-141
 138. Gulel O, Soylyu K, Yuksel S, Karaoglanoglu M, Cengiz K, Dilek M, Hamiseyev C, Kale A, Arik N. Evidence of left ventricular systolic and diastolic dysfunction by color tissue Doppler imaging despite normal ejection fraction in patients on chronic hemodialysis programe. *Echocardiography*.2008 Jul;25(6):569-74

139. Gunnar H. Heine, Birgit Reichart, Christof Ulrich, Hans Koller and Mattias Girndt. Do ultrasound resistance indices reflect systemic rather than renal vascular damage in chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:163-170
140. Guyton AC (1990) The surprising kidney-fluid mechanism for pressure control—its infinite gain! *Hypertension* 16:725–730
141. Guyton AC, Hall JE: *Textbook of Medical Physiology*, New York, Saunders, 2000
142. Hage F, Venkataraman R, Zoghbi G, Perry G, DeMattos A and Iskandrian A. The scope of coronary heart disease in patients with chronic kidney disease *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53:2129-2140
143. Hallan SI, Dahl K, Oien CM et al (2006) Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *BMJ* 333(7577):1047
144. Harper CR, Jacobson TA (2008) Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 51(25):2375–2384
145. Herrington DM, Brown WV, Moska L et al. Relationship between arterial stiffness and subclinical aortic atherosclerosis. *Circulation* 2004;110:432-437
146. Herzog C. Kidney disease in cardiology. *Nephrol Dial Transplant* 2011. 26: 46-50
147. Heine G, Reichart B, Ulrich C, Kohle H and Girndt D. Do ultrasound renal resistance indices reflect systemic rather than renal vascular damage in chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* (2007) 22: 163–170
148. Heywood J, Fonorow G, Costanzo M, Mathur V, Wigneswaran J and Wynne J. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118465 patients hospitalized with decompensated heart

- failure: a report from the ADHERE database. *Journal of Cardiac Failure*. 2007, vol.13: 422-430
149. Hillege l, Girbes A, De Kam J, Boomsma F, De Zeeuw D, Charlesworth A, Hampton R, Veldhuisen J. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation*.2000. 102; 2: 203-210
 150. Hillege H.L., Nitsch D., Pfeffer M.A.; Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Investigators et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure, *Circulation* 113 2006 671-678
 151. Hricak H, Cruz C, Romansky R et al. Renal parenchymal disease: sonographic-histologic correlation. *Radiology* 1982;144:141-147
 152. Hsu et al. Body mass index and the risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med*. 2006;114:2134-2140.
 153. Hung M, Yang N, Wu J, Cheng C, Wu M, Cherng W. 1 Echocardiographic Assessment of Structural and Functional Cardiac Remodeling in Patients with Predialysis Chronic Kidney Disease *Echocardiography*. 2010 Vol. 27; 6: 621–629,
 154. Ikee et al. Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology. *Am J Kidney Dis*. 2005 Oct; 46(4):603-9
 155. Iseki K et al. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screening cohort. *Kidney Int*. 2004;65:1870-1876
 156. Jaar BG, Khatib R, Plantinga L et al (2008) Principles of screening for chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 3(2):601–609
 157. James R. Sowers, Adam Whaley-Conell, Melvin R. Hayden The role of overweight and obesity in cardiorenal syndrome. *Cardiorenal Medicine* 20011;1:5-12

158. Jason Payne, Smriti Sharma, Dexter De Leon, Jun L Lu, Fregenet echocardiographic Alemu, Rasheed A. Bologun, Sandra M. Malakauskas, Kamyar Kalantar-Zadeh and Csaba P. Kovesdy. Assotiation of abnormalities with mortality in men with nondialysis dependent chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation Advance Access* 10.1093/ndt/gfr282
159. Jessup M, Costanzo M. The cardiorenal syndrome. Do we need a change of strategy or a change of tactics? *J Am Coll Cardiol.* 2009, 53:597-599
160. Jono S, Mckee MD, Murry CE et al (2000) Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification *Circ Res* 87:e10–e17
161. Jorge Toblli y Donald Silverberg. *Cardio-Renal Anemia Syndrome.* Publicaciones Latinoamericana SRL. Ciudad Autonoma de Buenos Aires, 2008
162. Joseph AV, Suying L, Shu-Cheng C, Allan JC (2009) Screening populations at increased risk of CKD: The Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and the public health problem. *Am J Kidney Dis* 53(3):S107–S114
163. Karien van der Puten, Bongartz L, Braam B, Gaillard C. The cardiorenal syndrome, A classification into 4 Groups? *J Am Coll Cardioll*, 2009; 53: 1340, doi: 10, 1016
164. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease. Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-S266
165. Karagianis SE, Feringa HH, Elhendy E. Prognostic significans of renal function in patients undergoing dobutamin stress echocardiography. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:601-7
166. Katherine A. Lindborg, Stephan Jacob, Erik J. Henriksen. Effects of Chronic Antagonism of Endocannabinoid-1 receptors on glucose

- tolerans and insulin action in skeletal muscles of lean and obese Zucker rats. *Cardiorenal Medicine* 2001;1:31-44
167. Kawai et al. Usefulness of the resistive index in renal Doppler ultrasonography as an indicator of vascular damage in patients with risk of atherosclerosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 doi: 10.1093/ndt/gfr054
 168. Kiemen et al. Cardiorenal syndrome: Prognosis and treatment. 2012. April. <http://www.uptodate.com>.
 169. Kim H, Cho Y, Nam C, Han S, Hur S, Kim Y and Kim K. Spontaneous chordae rupture of tricuspid valve in patient with chronic renal failure. *European Journal of Echocardiography*. 2006;9:1.58-59
 170. Kim SH, Kim WH, Choi BI, Kim CW. Duplex Doppler US in patient with medical renal disease: resistive index vs serum creatinin level. *Clin Radiol*.1992;45(2):85-7
 171. Kim JR, Pyun WB, Shin JJ. Relation of anaemia to echocardiographically estimated left ventricular filling pressure in hypertensive patients over 50 year-old. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2010 Sep; 18(3):86-90
 172. Klein A et al. Prognostic significance of Doppler measures of diastolic function in cardiac amyloidosis. A Doppler echocardiography study. *Circulation* 1991, 83:808-816
 173. Kitabatake A, Inoue M, Asao M et al. Transmitral blood flow reflecting diastolic behavior of the left ventricle in health and disease: a study by pulsed Doppler technique. *Jpn Circ J* 1982;46:92-102
 174. Knapp R, Plotzeneder A, Frauscher F et al. Doppler parameters in the healthy kidney: an anatomik-physiologic correlation. *J Ultrasound Med* 1995;14:427-429
 175. Krum H, Schlaich M, Withbourn R, Sobotka PA, Bartus K, Kapelak B, Walton A, Sievert H, Thambar S, Abraham WT, Esler M. Catheter-

- based renal sympatetyc denervation for resistant hypertension: a multicenter safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009; 373: 1275-1281
176. Krumme B, Grotz W, Kirste G, Schollmeyer P, Rump LC. Determinant of intrarenal Doppler indices in stable renal allografts. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:813-816
 177. Krumme B. Renal Doppler Sonography-Update in clinical nephrology. *Nephron Clin Pract* 2006. 103: 24-28
 178. Kubodera T, Asakawa M, Ito H. Morphometric studies on the cortex and medulla of frontally sectioned kidney in the Japanese adult. – *J. Anatomy*, 68, 1993, 5, 504-512
 179. Kurella M, Chertow GM: Metabolik syndrome and the risk of chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2134-2140
 180. Laederarch K, Weidman P. Plazma and urinary catecholamines as related to renal function in man. *Kidney Int*. 1987; 31:107-Lauer MS Screening asymptomatic subject for subclinical atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56-98: 105.
 181. Lassus J. et al. Markers of renal function and acute kidney 1injury in acute heart failure: definicion and impacts outcomes of the cardiorenal syndrome. *Eur Heart J*(2010)31 (22) 2791-2798
 182. Leskinen J et al. Prediction of coronary artery disease by transesophageal echocardiographic detection of thoracic aortic plaque in patient with chronic kidney disease. *Nephron Clin. Pract* 2006;103:c 157-61
 183. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to learn? Whwre do we go from here? *National*

- kidney Fondation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;41:718-24
184. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Levis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis.* 1996;27(3):347-54
 185. London G. , Soft bone-hard arteries: a link?" *Kidney&Blood Pressure Research.* 2011;34:203-208
 186. London G, Parfrey PS. Cardiac disease in chronic uremia. Pathogenesis. *Adv Renal Replac Ther.* 1997. 194-211
 187. London GM, Guerin AP, Marchais SJ: Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int:*1996.600-608
 188. London GM, Guerin AP, Pannier B et al (1998) Large artery structure and function in hypertension and end-stage renal disease. *J Hypertens* 16:1931–1938
 189. London GM et al. Arterial aging and arterial disease: interplay between central hemodynamics, cardiac work, and organ flow-implications for CKD and cardiovascular disease. *Kidney International Supplements.* (2011) 1, 10-12
 190. London GM, Pannier B, Guerin AP, Blacher G, Marchais SJ, Darne B et al. Alteration of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol.*2001;12:2759-2767
 191. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F (2005) Arteriosclerosis, vascular calcifications and cardiovascular disease in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 14:525–531
 192. MacIsaac R, Thomas M, Panagiotopoulos S, Trudy S, Hao H, Matthews D, Jerums G, Burrell L, Srivastava P. Association between intrarenal arterial resistance and diastolic dysfunction in type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology* 2008, 7;15:doi:10.1186/1475-284-7-15

193. Maeder MT, Holst DP, Kaye DM. Tricuspid regurgitation contributes to renal dysfunction in patients with heart failure. *J Card Fail.* 2008; 10: 824-830
194. Mahan NG, Blackstone EH, Francis GS, Starling RC, Young JB, Lauer MS. The prognostic value of estimated creatinin clearance alongside functional capacity in patient with chronic congestive hearth failure. *J Am Coll Cardioll.* 2002; 40: 1106-1113
195. Mahaparta H, Lalmalsawma R, Singh N, Kumar M, Tiwar S. Cardiorenal syndrome . *IJKD.* 2009; 3:61-70
196. Mancini D, Kats SD, Lamanca J et al. Effects of erythropoetin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 294-299
197. Maroto A et al. Diagnosis of functional kidney failure of cirrhosis with Doppler sonography: Prognostic value of resistive index. *Hepatology.* 2005. 20; 4: 839-844
198. Masugata et al. Echocardiographic assessment of cardiorenal connection: Is left ventricular hypertrophy or diastolic function more closely correlated with estimated glomerular filtration rate in patients with cardiovascular risk factors? *Informa heltcare.* 2010. 32; 2: 113-120
199. Mc Cullough PA. Why is chronic kidney disease the „spoiler” for cardiovascular outcomes? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:725-8
200. Mc Cullough PA: Cardiovascular disease in chronic kidney disease from a cardiologists perspective. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:591-600
201. McAlister F, Ezekovitz J, Tonelli and Armstrong P. Renal Insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implication from a prospective cohort study. *Circulation*,2004. vol.109, no.8 , 1004-1009

202. McDermott R, Teefey S, Middleton W et al. The resistive index in renal parenchymal disease: no correlation with histopathologic findings. *Radiology* 2000;217(P):560
203. Meco M, Girri S. The effect of various fenoldopam doses on renal perfusion in patients undergoing cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2010 Feb; 89(2):497-503
204. Mitchell J (2007) Emerging role of anemia in heart failure. *Am J Cardiol* 99:15D–20D
205. Miriam Enslin, William Steinmann, Adam Whalley-Connell. Hypoglycemia: A possible link between Insulin resistance, metabolic dislipidemia, and heart and kidney disease (the cardiorenal syndrome). *Cardiorenal Medicine* 2011;1:67-74
206. Mitnefes M, Kimball T, Border W, With S, Glascock B, Khoury P, and Daniels S. Impaired left ventricular diastolic function in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 2004;65:1461-146
207. Moss and Adams. Heart disease in infants children and adolescents. 1995. Fifth Edition Volume 1 Williams@Wilkins. Connection
208. Mostbeck G, Kalin R, Mallek R et al. Duplex Doppler sonography in renal parenchymal disease; histopathologic correlation. *J Ultrasound Med* 1991;10:189-194
209. Mourad JJ, Pannier B, Blacher J et al (2001) Creatinine clearance, pulse wave velocity, carotid compliance and essential hypertension. *Kidney Int* 59:1834–1841
210. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS et al (2009) Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 53:589–589
211. Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN et al (2008) Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? *J Am Coll Cardiol* 51:300–306

212. Mulvagh et al. Doppler estimation of left ventricular end-diastolic pressure. *JACC*. 1992; Vol 20.(1): 112-9
213. Murphy ME, Tublin ME. Understanding the Doppler RI: impact of renal arterial distensibility on the RI in a hydronephrotick ex vivo rabbit kidney model. *J Ultrasound Med*. 2000;19:303-314
214. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones M.A. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1527-1533
215. Nagueh SF, Mikati I, Kopelen HA et al. Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia. A new application of tissue doppler imaging. *Circulation* 1998;98:1644-1650
216. Nanda N. Doppler echocardiography. Second edition. Lea&Febinger. Philadelphia, London 1993.
217. Narayan Pokhrel, MD, Najindra Maharjan, MD, Bismita Dhakal, PharmD, and Rohit R Arora, MD FACC FAHA FACP FSCAI. Cardiorenal syndrome: a literature review. *Exp Clin Cardiol*. 2008 Winter: 13(4): 165-170
218. Nasri Hamid, Baradaran A. Relationship of serum lipoprotein(a) with carotid intima-media thickness in predialysis chronic renal failure, hemodialysis and kidney transplant patients. *Shiraz E-Medical Journal* vol. 5, No. 3 July 2004
219. Neumann J, Ligtenberg G, Klein II et al (2004) Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: pathogenesis, clinical relevance, and treatment. *Kidney Int* 65:1568–1576
220. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Hsu A et al (2007) Comparison of coronary atherosclerotic volume in patients with glomerular filtration rates ≤ 60 versus >60 ml/min/1.73m²: a meta-analysis of intravascular ultrasound studies. *Am J Cardiol* 99:813–816

221. NHLBI Working Group. Cardio-renal connections in heart failure and cardiovascular disease. National Heart, Lung, and Blood Institute Web site.<http://www.nhlbi.nih.gov/meetings/workshops/cardiorenal-hf-hd.htm>. Accessed October 10, 2009
222. National Kidney Foundation. K/QDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39 (Suppl. 21): S1-S266
223. Nogueira J, Weir M (2007) The unique character of cardiovascular disease in chronic kidney disease and its implications for treatment with lipid-lowering drugs. *Clin J Am Soc Nephrol* 2:766–785
224. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly D, Fonarow G, Shah M, Yancy C, Califf R, Stevenson L Hill J. Cardiorenal interactions. Inside from the ESCAPE Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 1268-1274.
225. Nyland T, Matoon J, Hergesell E, Visner E. Small animal diagnostic ultrasound. Urinary tract. 2002 by Saunders. Second edition. page 179
226. Oh J, Appleton C, Hattle L, Nishimura R, Seward J, Tajik A. The noninvasive assessment of left ventricular diastolic function with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 1997;10:246-70
227. Ohta Y, Fujii K, Arima H, Matsumura K, Tsuchihashi T, Tokumoto M, Tsuruya K, Kanai H, Iwase M, Hirakata H, Lida M. Increased renal resistive index in atherosclerosis and diabetic nephropathy assessed by Doppler sonography. *J hypertens.* 2005 Oct;23(10):1905-11
228. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:103-112

229. Okura T, Watanabe S, Miyoshi K, Fukuoka T, Higaki J, Intrarenal and carotid hemodynamic in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2004;17:240-244
230. Okura T et al. Renal resistance index is a marker of future renal dysfunction in patient with essential hypertension. *J Nephrol* 2010; 23(02) 175-180
231. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressure: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102:1788-1794
232. Ommen SR, Nishimura RA. A clinical approach to the assessment of left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography: update 2003 *Heart* 2003;89(Suppl III):iii18–iii23
233. Opasich C, Cazzola M, Scelsi L et al (2005) Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 26: 2232–2237
234. Otto C. ed. *Textbook of clinical echocardiography*. 2th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company;2000
235. Palazzuoli A, Gallotta M, Iovine F et al (2008) Anaemia in heart failure: a common interaction with renal insufficiency called the cardiorenalanaemia syndrome. *Int J Clin Pract* 62:281–286
236. Pallazzuolli A, Silverberg DS, Iovine F et al. Effects of b-Erythropoetin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide in patients with cardiorenal syndrome. *Am Heart J* 2007; 154:645.e9-645.e15.

237. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray D, Barre PE. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1277-1285
238. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray D, Barre PE. Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia. *Kidney Int* 1996;49:1428-1434
239. Parfrey PS, Foley RN: The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1606-1615
240. Payne J et al.1, Association of echocardiographic abnormalities with mortality in men with non-dialysis dependent chronic kidney disease *Nephrol Dial Transplant*. 2011 doi: 10.1093/ndt/gfr282
241. Parolini C, Annalisa Noce, Emilliano Stafolani et al. Renal resistive index and long term outcome in chronic nephropathies. *Radiology*, 2009;252(3):888-896
242. Perrella R, Duerincky A, Tessler F et al. Evaluation of renal transplant dysfunction by duplex Doppler sonography: a prospective study and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1990;15:544-550
243. Perez A, Ottawa K, Zimmerman A, Strockburger M, Muller-Werdan U, Werdan K, Schmid H, Ince The impact of impaired renal function on mortality in patients with acutely decompensated chronic heart heart failure. *H. Eur J Heart Fail*. 2010, 12; 2: 122-128
244. Petersen LJ, Petersen JR, Talleruphuus U, Ladefoged SD, Mehlsen J, Jensen HA. The pulsatility index and the resistive index in renal arteries. Association with long-term progression in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1376-1380
245. Pirat B, Bosbas H, Demitras S, Simsek V, Savin B, Sade E, Uluram M, Muderisoglu H, Haberal M. Comparison of tissue Doppler echocardiography parameters in patients with end-stage renal disease

- and renal transplant recipients *Transplantation Proceeding* 2008;40(1):107-110
246. Platt J, Marn C, Baliga P, Ellis JH, Rubin JM, Merion RM. Renal dysfunction in hepatic disease early identification with renal duplex Doppler US in in patient whu undergo liver transplantation. *Radiology* 1992;183:801-806
 247. Platt J, Rubin J, DiPietro MA, Sedmann AB. Intrarenal arterial Doppler sonography in patients with nonobstructive renal disease:correlation of resistive index with biopsy findings. *AJR.*1990;154:1223-1227
 248. Platt J, Rubin J, Ellis J. Acute renal failure: possible role of duplex Doppler US in distinction with acute prerenal failure and acute tubular necrosis, *Radiology* 1991;179:419-423
 249. Platt J, Rubin J, Ellis J. Diabetic nephropathy: evaluation with renal duplex Doppler US. *Radiology*1994;190:343-346
 250. Platt J, Rubin J, Ellis J. Lupus nephritis: predictive value of conventional and Doppler US and comparison with serological and biopsy parameters. *Radiology* 1997;203:82-86
 251. Pokhrel et al. Cardiorenal Syndrome: A literature review. *Exp Clin Cardiol.* 2008 Winter, 13(4)& 155-170
 252. Pontremoli R, Niclella C, Viazzi F, Ravera M, Sofia A, Berruti V, Bezante GP, Del Sette M, Martinoli C, Sacci G, Defferrari G. microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1998 Apr; 11(4 Pt 1): 430-8
 253. Pontremoli R, Viazzi F, Martinoly C, et al. Increased renal resistive index inpatients with essential hypertension: a marcer of target organ damage. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:360-365
 254. Quinones M, Otto C, Stoddard M, Wagoner A, Zoghbi W. Recommendations for qualification of Doppler echocardiography: a report from the Nomenclature and Standarts Committee of the

- American Society Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15:167-84
255. Quinones MA, C.M. Otto et al.: Recommendation for Quantification of Doppler: A Report From the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*; 2002;15:167-184
 256. Rademaker J, Ellis S, Haller H. Renal resistive index and progression of renal disease. *Hypertension* 2002;39:699-703
 257. Radke K. Renal physiology series: Part 6 of 8. The aging kidney: structure, function and nursing practice implications. – *AnnaJ.*, 21, 1994, 181-190
 258. Raj DS, D,Mello S, Somiah S, Sheeba SD, Mani K. Left ventricular morphology in chronic renal failure by echocardiography. *Ren Fail*. 1997 Nov;19(6):799-806
 259. Rakhit DJ et al. Risk stratification of patients with chronic kidney disease: results of screening strategies incorporatet clinical risk scoring and dobutamin stress echocardiography. *Am Hearth J* 2006; 152-70
 260. Rakhit DJ, Armstrong KA, Beller E, Isbel NM, Marwick TH. Risk stratification of patients with chronic kidney disease: results of screening strategies incorporating clinical risk scoring and dobutamin stress echocardiography. *Am Heart J* 2006;152:363-70
 261. Rakhit DJ, Zhancg XH, Leano R, Armstrong KA, Isbel NM, Marwik TH. Prognostic role of subclinical abnormalities and impact of transplantation in chronic kidney disease. *Am Heart J* 2007;153:656-664
 262. Rakowski H, Appleton C Chan KL, et al. Canadian consensus recommendation for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:736-60

263. Rao AK, Djamali A et al Mitral anular calcification is associated with reduced left ventricular function and inflammation in patient with chronic kidney disease. *J Am Soc. Echocardiography* 2008;21:747-50
264. Rao M, Guo D, Periangaygam MC, Tighiouart H, Jaber BL, Pereira BJ, et al. Plasma interleukin-6 predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *J Am Kidney Dis* 2005;45:324-333
265. Redfield M, Jacobsen S, Burnett J, Mahoney D, Bailey K, Rodeheffer R. Burden of systolic and diastolic dysfunction in the community. *JAMA*. 2003; 289: 194-202
266. Restrepo-Schafer Ik, Schwerk WB, Muller TF, Prinz H, Gorg C, Arnold R. Intrarenal doppler flow analysis in patients with kidney transplantation and stable transplant function. *Ultrashell Med* 1999;20:87-92
267. Richard J Maclsaac et al. Assotiation between intrarenal arterial resistance and diastolic disfunction in type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*. 2008,7-15 doi:10.1186/1475-2840-7-15.
268. Riota Ikee et al. Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and the kidney function and histology.*AJKD* 2005;46(4):603-609
269. Roberto Pecoits-Filho, Silvio Barberato.Echocardiography in Chronic kidney disease: Diagnostic and prognostic implication.*Nephron Clin Pract* 2010;114:114:c242-c247
270. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R: Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527-1539
271. Ronco C, House AA, Haapio M: Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex simbiosis gone wrong. *Intensive Care Med* 2008;34:957-962
272. Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. (December 2009). "Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute

- Dialysis Quality Initiative". *Eur Heart J Epub* ahead of print. doi:10.1093/eurheartj/ehp507. PMID 2003-
273. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee: Heart disease and stroke statistics-2008 update: A report from the American Heart Association Statistics Subcommittee. *Circulation*.2008; 117: e25-e146
 274. Rostand G, Sanders C, Kirk K, Rutsky E, Fraser R. Myocardial calcification and cardiac dysfunction in chronic renal failure. *The American Journal of Medicine* 1988;85(5):651-657
 275. Rostand RG, Kirk KA, Rutsky EA. Dialysis ischemic heart disease: insight from coronary angiography. *Kidney Int* 1984.25:653-659
 276. Rostand SG, Rutsky EA. Pericarditis in end-stage renal disease. *Cardiol Clin* 1990;8:701-7
 277. Roy SB, Bathia ML, Matur VS et al. Hemodynamic effects of chronic severe anemia. *Circulation* 1963; 28: 346-356
 278. Roy A, Jonson L, Lee D et al. Renal failure in older 2026 people. UCLA grand rounds. *J Am Geriatr. Soc.*, 38, 1990, 239-253
 279. Ryota I et al. Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology. *Am J Kidney Dis*. 2005. 46; (4) 603-609
 280. Rubinger D, Backenroth R, Sapoznikov D (2009) Restoration of baroreflex function in patients with end-stage renal disease after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 24:1305–1313
 281. Saraf M, Msoumi A, Schier R. Cardiorenal syndrome in acute decompensate heart failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009. 4:2013-2026
 282. Saremi et al. Myocardial calcinosis in chronic renal failure. *Radiology Case*. 2009.3;2:16-19
 283. Sarnak M et al. AHA Scientific Statement. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. A Statement From the

- American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure, Clinical Cardiology. And Epidemiology and Prevention. <http://circ.ahajournals.org/content/108/17/2154.full>
284. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwert AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from American Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154-2169
 285. Schimizu G, Hirota Y, Kita Y Kawamura K, Saito T, Gaasch WH: Left ventricular midwall mechanics in systemic arterial hypertension. Myocardial function is depressed in pressure-overload hypertrophy. *Circulation* 1991;83:1676-1684
 286. Schoppet M et al. Exploring the biology of vascular calcification in chronic kidney diseases: What's circulating? *Kidney Int.* 2008 Feb: 73(4) 384-90
 287. Schulz E, Arfai K, Liu X et al (2004) Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrin Metab* 89:4246–4253
 288. Shah PK. Screening asymptomatic subjects for subclinical atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2010 56:98-105
 289. Sharma et al. Mitral annular calcification predict mortality and coronary artery disease in end-stage renal disease. *Atherosclerosis* 2007;191:348-54
 290. Sharma R, Pellerin D, Gase DC, Mehta RL, Grecson H, Streather CP, et al. Mitral peak Doppler E-wave to peak mitral annulus velocity ratio is an accurate estimate of left ventricular filling pressure and predict mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:266-273

291. Sharples EJ, Perejra D, Summers S, Cunningham J, Rubens M, Goldsmith D, Yagoob MM; Coronary artery calcification measured with electron-beam computerized tomography correlates poorly with coronary artery angiography. *Am J Kidney Dis* 2004, 43: 313-319
292. Shimer H, Lunde P, Rassmussen K. Mitral flow derived Doppler indices of left ventricular diastolic function in a general population. *Eur Heart J* 2000;21:1376-860
293. Shimizu Y, Itoh T, Hougaku H et al. Clinical usefulness of duplex ultrasonography for the assessment of renal arteriosclerosis in essential hypertensive patients. *Hypertens Res* 2001;24:13-17
294. Shimizu Y, Itoh T, Hougaku H., et al. Clinical usefulness of duplex ultrasonography for the assessment of renal arteriosclerosis in essential hypertensive patients. *Hypertens Res* 200;24:13-17
295. Shlaich M, Sobodka P, Krum H, Lambert E, Renal sympatetic nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med.* 2009; 361:932-934
296. Shlipak M, Massie B. The clinical chalange of cardiorenal syndrome. *Circulation*, 2004;110:1514-1517
297. Schrier RW (1990) Body fluid volume regulation in health and disease: a unifying hypothesis. *Ann Intern Med* 113:155–159
298. Schrier RW (2006) Role of diminished renal function in cardiovascular mortality: marker or pathogenetic factor? *J Am Coll Cardiol* 47(1):1–8
299. Shoham D et al. Sugary soda consumption and albuminuria: result from the National Health and Nutrition Examination Survey. 1999-2004. *PloS One* 2008;3:e3431.
300. Sigiura T, Wada A. Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease: results of 4-year follow-up. *Clin Exp Nephrol.* 2011 Feb;15(1):114-20

301. Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD. Impact of left ventricular hypertrophy on survivor in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1989;36:286-290
302. Silverberg DS, Wexler D, Blum M et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 1737-1744
303. Silverman N. *Pediatric echocardiography*. Williams&Wilkins 1993.
304. Simons PC, Algra A, Bots ML, Grobbee DE, van der Graaf Y. Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness: indicators of cardiovascular risk in high-risk patients. The SMART study (Second Manifestation of ARterial disease). *Circulation*. 1999;100:951-957
305. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D. for the CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2085-2098
306. Smilde T, Hillege H, Voors A, Dunselman P, Van Veldhuisen. Prognostic importance of renal function in patients with early heart failure and mild left ventricular dysfunction, *American Journal of Cardiology*, 2004.94;2:240-243
307. Smith S, Lichtman J, Bracken M et al. Renal impairment and outcome in heart failure: systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006.47;10:1987-1996
308. Snider AR, Server GA. *Echocardiography in pediatric heart disease*. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1990:126

309. Soldo D, Brcljadic B, Bozicov V, Drincovic I, Hauser M. Diabetic nephropathy: comparison of conventional and duplex Doppler ultrasonographic findings. *Acta Radiol.* 1997;38:296-302
310. Sohn D et al. Assessment of Mitral Annulus Velocity by Doppler Tissue Imaging in the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:474-80
311. Solomon S.D., Rice M.M., A Jablonski K.; Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) Investigators et al. Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) trial, *Circulation* 2006;114: 26-31
312. Sowers J, Whaley-Connell, Hayden M. The role of overweight and obesity in cardiorenal syndrome. *Cardiorenal Med* 2011;1:5-12
313. Splendiani G, Parolini C, Fortunato L, Sturniolo A, Costanzi S. Resistive index in chronic nephropathies: predictive value of renal outcome. *Clin Nephrol* 2002;57:45-50
314. Staub D, Meyerhans A, Bundi B, Schmid H, Frauchiger B. Prediction of cardiovascular morbidity and mortality: comparison of the internal carotid artery resistive index with the common carotid artery intima-media thickness. *Stroke.* 2006;37;800-805
315. Steen T, Steen S. Filling of a model left ventricular studied by color M-mode Doppler. *Cardiovasc Res* 1994;28:1821-7
316. Stugaard M, Smiseth O, Risoe C, Ihlen H. Intraventricular early diastolic filling during acute myocardial ischemia. Assessment by multigated Color M-mode Doppler echocardiography. *Circulation* 1993;88:2705-13

317. Sugiura T, Wada A. Resistive index predict renal prognosis in chronic kidney disease: result of a 4-year follow up. *Clin Exp Nephrol*. 2011 Feb;15(1) 114-20
318. Sumino H, Ichikawa S, Kasama S et al (2006) Elevated arterial stiffness in postmenopausal women with osteoporosis. *Maturitas* 55:212–218
319. Szachniewicz J, PretrukmJ, Majada J et al. Anemia is an independent predictor of poor outcome in patient with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2003; 90: 2214-2220
320. Takazakura E, Sawabu N, Handa et al. Intrarenal vascular changes with age and disease.-*Kidney Int.*, 2, 1972, 224-230
321. Tatsuo Kwai et al. Usefulness of the resistive index in renal Doppler ultrasonography as an indicator of vascular damage in patients with risks of atherosclerosis. *Neprology Dialysis Transplantation Advance access* 10.1093/ndt/gfr054
322. Taub DD, Oppenheim JJ. Reviw of chemokine meeting. The Tird International Symposium of chemotactic Cytokines. *Cytokine* 1993;5:175-179
323. Tedesco MA, Natale F, Mocerino R, Tassinario G, Calabro R. Renal resistive index and cardiovascular organ damage in a large population of hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 2007 Apr,21(4):291-6
324. The European Heart House. Diagnostics and treatment of diastolic hearth failure. *J Nor Card* 1997;10 (Suppl 1). Ito Winter R, Guddmundsson P, Ericson G, Wilenheimer R, Left ventricular early diastolic inflow velocity and atrial ventricular plane downward velocity: usefull parameters to test diastolic function in clinical practice. Diastolic parameters tested in a clinical setting. *Eur J Echocardiography* 2001;2:126-31

325. Toblli J, Silverberg D. Anaemia working Group Latin America. Cardio-Renal Anaemia Syndrome. CRAS. Basic and Clinical Aspects. 2008. Publicationes Latinoamericanas SRL. Ciudad Autonoma de Buena Aires,
326. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, McAlister F, Garg AX: Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2034-2047
327. Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ et al (2008) Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 23:586–593
328. Tripepi G, Benedetto FA, Mallamachi F, Tripepi R, Malatino L, Zoccali C: Left atrial volume in end-stage renal disease: a prospective study. *J hypertens* 2006;24:1173-1180.
329. Trovato GM, Catalano D, Sciacitano G, Zuccala G, Jannetti E. Resistive index of renal artery and blood pressure in postmenopausal women. *Maturitas*. 2002 Mar 25; 41(3): 223-30
330. Tsang T, Barnes M, Gersh B, Bailey K, Seward J, Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction relation to cardiovascular risk burden. *The American J of Cardiology* Vol.90(12), 2002, 1284-1289
331. Tublin ME, Ronald O. Bude, Joel F Platt. The resistive index in renal Doppler sonography: Where do we stand? *AJR*2003;180:885-892
332. Tublin ME, Tessler FN, Murphy ME. Correlation between renal vascular resistance index and isolated perfused rabbit kidneys. *Radiology* 1999;213:258-264
333. Umana E, Ahmed W, Alpert MA (2003) Valvular and perivalvular abnormalities in end-stage renal disease. *Am J Med Sci* 325:237–244

334. U.S.Renal Date System:USRDS 1998 Annual Date Report, National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda,MD, April 1998
335. Usamov RI, Zueva EB, Silverberg DS et al. The use of intravenous iron without erythropoetin in the treatment of iron deficiency anemia in patient with moderate to severe congestive heart failure and chronic kidney insufficiency. J Nephrol 2007 !!!
336. Uthoff H, Breidthart T, Klima T, Aschwanden M, Arenja N, Socrates T, Heiniach C, Noveanu M, Frischknecht B, Baumann U, Jaeger K, Mueller C. Central venous pressure and impaired renal function in patients with acute hearth failure. Eur J Heart Fail, 2011;13.(4):432-439
337. Van Dokkum RPE, Eijkelkamp WBA, Kluppel ACA et al (2004) Myocardial infarction enhances progressive renal damage in an experimental model for cardio-renal interaction. J Am Soc Nephrol 15:3103–3110
338. Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML et al Relationship between arterial stiffness and atherosclerosis. The Rotterdam study. Stroke 2001;32:454-460
339. Vanereanu D, Florescu N, Sculthorpe et al. Differentiation between pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy by tissue Doppler assesment of long-axis function in patient with hypertrophic cardiomiopathy or systemic hypertension and in athlets. Am J Cardiol 2001;88:53-58
340. Veglio F, Gastaldi L, Francisco M, Melchio R, Rabbita F, Chiandussi L. Differential Response in left ventricular Mass and arterial resistive index following fosinopril therapy. Clin Drug Investig. 1998: 15(2):101-9

341. Verhave JC, Fesler P, du Cailar G et al (2005) Elevated pulse pressure is associated with low renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension. *Hypertension* 45:586–591
342. Walter C. Coats et al. Utility of echocardiography in the evaluation of coronary artery disease in patient with end-stage renal disease. *Advanset in peritoneal dialysis* Vol 25, 2009
343. Wang AY, Lai KN: Usefull of cardiac biomarkers in end stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1643-1652
344. Wanner C, Krane V, Marz W et al (2005) Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 353:238–248
345. Wencker D. Acute cardiorenal syndrome: Progression from congestive heart failure to congestive kidney failure. *Current Heart Failure Reports*. 2007;4:3.134-138
346. Weinrauch LA, Lin J, Solomon SD Mapping directions for the cardiorenal conundrum: where you end up depends upon where you started, so where do we go from here? *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1275–1276
347. Weiner DE, Tighiourt H, Amin M et al Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all cause mortality, a pooled analysis of community based studies. *J Am Soc Nephrol* (2004) 15:1307–1315
348. Whitbourne S. Digestive and excretory systems. – In: *The aging body*. Springer Verlag, N. Y.,
349. Yamada H, Goh PP, Sun JP, Odabashian J, Garcia MJ, Thomas JD, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction by Doppler echocardiography: clinical application of the Canadian consensus guidelines. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15:1538-44

350. Ygla M, Nakhoul F, Sabag A et al. Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease. *Chest* 2003;123:1577-1588
351. Young JB, Abraham WT, Albert NM, Gattis Stough W, Georghiade M, Greenberg BH, O'Connor CM, She L, Sun JL, Yancy CW, Fonarow CC for the OPTIMISE-HF Investigators and Coordinators. Relation of low hemoglobin and anemia to morbidity and mortality in patients hospitalized with heart failure (inside from the OPTIMISE-HF registry). *Am J Cardiol.* 2008; 101: 232-230
352. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, eds Braunwald,s hearth disease: a textbooks of cardiovascular medicine 7th ed. Philadelphia: W.B Saunders;2005 *Clinical Cardiology: New Frontiers*
353. Zile M , Brutsaert D. New Concepts in Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure: Part I. Diagnosis, Prognosis, and Measurements of Diastolic Function. *Circulation.* 2002; 105: 1387-1393 doi: 10.
354. Zilch O, Vos PF, Oey PL et al Sympathetic hyperactivity in haemodialysis patients is reduced by short daily haemodialysis. *J Hypertens* 2007; 25:1285–1289
355. Zoccalli C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giaccone G, Gataliotti A, et al. Prognostic impact of the indexation of left ventricular mass in patients undergoing dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2768-2774
356. Zoccalli C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giaccone G, Stancanelli B et al. Left ventricular mass monitoring in the follow-up of dialysis patients: prognostic value of the left ventricular hypertrophy progression. *Kidney Int* 2004;65:1492-1498

357. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giaccone G, Cataliotti A, Seminara G, Stancanelli B, Mallatino LS, Prognostic value of echocardiographic indicators of left ventricular systolic function in asymptomatic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1029-1037
358. Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S et al Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation.* 2002 105:1354–1359
359. Zoccali C, Goldsmith D, Agarwal R et al. The complexity of the cardio-renal link: taxonomy, syndromes, and diseases. *Kidney International Supplements.* 2011;1: 2-5