МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ, МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО СПЕШНА МЕДИЦИНА
УНИВЕРСИТЕТСКА БОЛНИЦА „ЦАРИЦА ЙОАНА” – ИСУЛ

Д-р Тони Георгиев Великов

Дисертационен труд
за присъждане на ОНС „доктор”
на тема:

НЕИНВАЗИВНА ОЦЕНКА НА ЛЕВОКАМЕРНАТА И СЪДОВАТА ФУНКЦИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ НА ХЕМОДИАЛИЗА

Научен ръководител: доц. д-р Елена Тодорова Кинова, дм

ДОКТОРСКА ПРОГРАМА „КАРДИОЛОГИЯ”
2017

ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

На български език

АВФ – артерио-венозна фистула
АН – артериално налягане
ВСС - внезапна сърдечна смърт
ИБС – исхемична болест на сърцето
КРС – кардиоренален синдром
КСБ - коронарна съдова болест
КСБЗ - краен стадий на бъбречно заболяване
ЛК – лява камера
ЛКХ - левокамерна хипертрофия
МИ – миокарден инфаркт
МКП – междукамерна преграда
НМХ - нискомолекулен хепарин
ПТХ - паратхормон
СГФ - скорост на гломерулна филтрация
СС – сърдечно-съдов
ССЗ – сърдечно-съдово заболяване
ТСХБЗ - терминален стадий на хронично бъбречно заболяване
ХБЗ - хронично бъбречно заболяване
ХБН - хронична бъбречна недостатъчност

На английски език

ACE-I - ACE инхибитори
AIx – аугментационен индекс
ARB - блокери на рецептора за ангиотензин
AV – артерио-венозна фистула
BMI – индекс на телесна маса
BNP - мозъчен натриуретичен пептид
CCB - калциеви антагонисти CI – сърдечен индекс
cDAP - централно диастолно артериално налягане
CRP - С-реактивният протеин
cSAP - централно систолно артериално налягане
EDV – теледиастолен обем
El – скорост на движение на латералния анулус
Elv – левокамерен еластанс
Em – скорост на движение на митралния анулус
ESV – телесистолен обем
FGF - фибробластен растежен фактор
GCS - глобален циркумферентен стрейн
GLS - глобален лонгитудинален стрейн
iLVmass - индексирана левокамерна маса
NS - несигнификантно
P - фосфор
PCI - перкутанни коронарни интервенции
PWV – скорост на пулсовата вълна
TAPSE - систолната екскурзия на трикуспидалния анулус
Tdec – време на децелерация
Torsion – ротация
TRG – трикуспидален регургитационен градиент
TVR – периферна съдова резистентност
Twist – усукване
VCI – вена кава инфериор
ANP - атриален натриуретичен пептид
AP – аугментационно налягане
EF, FI – фракция на изтласкване
Ea - артериален еластанс
Ea/Elv – вентрикуло-съдово куплиране
CO – сърдечен дебит

СЪДЪРЖАНИЕ

ВЪВЕДЕНИЕ 4

ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР 5

ГЛАВА II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ 33

ГЛАВА III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ 35

Глава IV. РЕЗУЛТАТИ 44

4.1. Демографски характеристики на пациентите 44

4.2. Резултати, получени от изследване с апарат Mobil-O-Graph PWA 46

4.3. Ехокардиографски показатели при пациенти с ХБН на хрониодиализа 50

4.4. Миокардна деформация 59

4.5. Показатели на ротация 61

4.6. Левокамерен (E_{LV}) и артериален еластанс (E_A), вентрикуло-съдово куплиране (E_A/E_{LV}) ... 62

4.7. Корелационни зависимости между изследваните показатели 63

Глава V. ОБСЪЖДАНЕ 79

Заключение ..... **Error! Bookmark not defined.**

Глава VI . ИЗВОДИ 90

Глава VII . ПРИНОСИ 91

Публикации във връзка с дисертационния труд 91

Библиография 92

ВЪВЕДЕНИЕ

Преди почти четири века английският лекар T. Sydenham (1624-1689) отбелязва, че "човек е толкова стар, колкото са неговите артерии". От всички обичайни заболявания, уремията води до най-осезаемо разминаване между биологичната и хронологичната възраст. Намаляването на бъбречната функция, независимо от възрастта на пациента, е основният двигател на сърдечно-съдовото стареене. Когато бъбреците са неспособни да отделят вода и отпадъчни продукти, сърцето и съдовата система са изложени на токсини, които допринасят за ускорено стареене. Вторичните ендокринни нарушения, предизвикващи анемия и хиперпаратироидизъм, също спомагат за ускоряването на този процес.

Счита се, че в световен мащаб има повече от 3 милиона пациенти с терминален стадий на хронично бъбречно заболяване (ТСХБЗ), като при 2/3 от тях се провежда хемодиализа. Въпреки че тя е животоспасяващо лечение, тези пациенти са с повишена смъртност, като близо 50% от смъртните случаи се дължат на сърдечно-съдови усложнения. Голяма част от пациентите с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) развиват сърдечно-съдово заболяване още преди да са достигнали до стадий на бъбречно-заместващо лечение.

Усъвършенстването на диализните технологии е подобрило преживяемостта на тези пациенти чрез повлияване на патофизиологичните процеси при ТСХБЗ. Въпреки това все още съществуват нерешени проблеми, обуславящи негативния ефект върху сърдечно-съдовата система. Диализата отстранява само една малка част от уремичните токсини, а свързаните с нея медикаменти и процедури обуславят интрадиализната хипотония и симпатикусовата свръхактивност.

Проучвания върху естеството на уремичните кардиални и съдови промени, ще помогнат разработването на нови методи за лечение на пациенти на диализа, което да подобри сърдечно-съдовите интервенции върху процеса на ускорено стареене като цяло.

ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. СЪРДЕЧНО-СЪДОВ ПРОФИЛ НА ХЕМОДИАЛИЗИРАНИЯ ПАЦИЕНТ

Около 2/3 от пациентите с ТСХБЗ провеждат хемодиализа, въпреки че тя е животоспасяващо лечение, тези пациенти са с повишена смъртност. Близо 50% от смъртните случаи при ТСХБЗ се дължат на сърдечно-съдови усложнения [1, 2]. Голяма част от пациентите с ХБЗ развиват сърдечно-съдово заболяване още преди да са достигнали до стадий на бъбречно-заместващо лечение [3]. В сравнение с общата популация сърдечно-съдовата смъртност при пациенти, започващи диализа, е 8.8 пъти по-висока, а сърдечно-съдовите заболявания са до три пъти по-чести отколкото при други групи с висок риск, например при пациенти с диабет. Калцирането на коронарните артерии е по-често и прогресивно при млади пациенти на хемодиализа [4]. В допълнение, сърдечните и съдовите болести при пациенти с ХБЗ са различни по отношение на протичане, лечение и прогноза в сравнение с общата популация и изискват по-комплексен подход [3]. В процес на проучване са фармакологични агенти за лечение на съдовите заболявания и нарушенията в минералния метаболизъм на костите. Малко на брой стратегии за кардиопротективна диализа са тествани в малки нерандомизирани проучвания. Поради тази причина продължителността, честотата или хемодиафилтрацията в момента се определят от индивидуалните случаи въз основа на поносимостта или наличните ресурси. Рандомизирани многоцентрови проучвания, изследващи прагматични подходи за подобряване на сърдечно-съдовата прогноза, към момента не са предприети в необходимия мащаб [5].

2. ХРОНИЧНО БЪБРЕЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ (ХБЗ)

От пиковата стойност на скоростта на гломерулна филтрация (СГФ) през третото десетилетие от около 120 ml/min/1.73m^2, с всяка година тя нормално се понижава с ~ 1 ml/min/1.73m^2, до достигане на 70 ml/min/1.73m^2 на възраст от 70 години. Средната стойност за скорост на гломерулната филтрация е по-ниска при жените в сравнение с мъжете [6]. Двете най-често използвани уравнения, формулата на Cockroft-Gault и тази от проучването „Модификация на диетата при бъбречно заболяване“ (MDRD) използват серумен креатинин, възраст, пол, етнически произход.

ХБЗ обхваща широк спектър от патофизиологични процеси, асоциирани с прогресивно намаляване СГФ. Дефинира се като структурно или функционално нарушение в

бъбречната функция, персистиращо ≥ 3 месеца при нормална или понижена СГФ, като са налице патологични промени или маркери на бъбречна увреда. Персистирането на СГФ под 60 мл/мин/1.73m^2 за ≥ 3 месеца и без наличие на бъбречна увреда е признак на ХБЗ [6]. Широко възприетата класификация се базира на препоръките на Националната бъбречна фондация (Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification) и се дели на стадии според изчислената СГФ (Табл. 1) [7].

Таблица 1. Стадии на хроничното бъбречно заболяване според скорост на гломерулната филтрация (Адаптирана по Inker et al. 2012).

Категория според СГФ	**СГФ (ml/min/1.73m^2)**	**Условия**
G1	≥ 90	Бъбречна увреда с нормална или повишена СГФ
G2	60 -89	Бъбречна увреда с леко понижена СГФ
G3a	45– 59	Леко до умерено понижена СГФ
G3b	30 - 44	Умерено до тежко понижена СГФ
G4	15 - 29	Напреднало понижение в СГФ
G5	< 15 (или диализа)	Бъбречна недостатъчност

Бъбречната увреда обхваща спектъра от структурни и функционални промени, които с течение на времето ще доведат до понижение на СГФ. Нейни маркери са както лабораторни показатели, така и промени в образни методики. Под термина хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) се разбира СГФ < 15 ml/min/1.73m^2, съпътствана от белези на уремия или започване на бъбречно заместващо лечение [8]. Крайният стадий на бъбречно заболяване (КСБЗ) представлява административен термин в САЩ, който до известна степен припокрива бъбречна недостатъчност, но включва и пациентите със СГФ > 15 ml/min/1.73m^2, нуждаещи се от диализа или трансплантация [8]. Хемодиализата - един от двата типа бъбречно-заместващо лечение, представлява единствена алтернатива на повече от 3 милиона пациенти по света [2]. Проведена за първи път успешно през 1944 г. от Willem Kollf, търпи технологично развитие с оглед намаляване на усложненията. С разработването на "биосъвместими" мембрани, водещи до намаляване на взаимодействието им с кръвни съставки, е разрешен един от по-ранните проблеми, свързани с хемодиализата. През последните години повод за притеснение повдигат преходните по време на и след диализа алкалоза, хипотония, редукция на калия и фосфора, както и промени в други електролити и протеини. Тази комбинация от промени може да бъде отговорна за възникването както на остри инциденти, така и за по-дългосрочни ефекти върху сърдечно-съдовата и мозъчно-

съдовата системи. По-честата и по-продължителна хемодиализа, която би подобрила токсиновия клирънс и обемната редукция, може да усили реактивността към биомембраните и дори да ускори загубата на нативната бъбречна функция и съдовия достъп [8].

3. КАРДИОРЕНАЛЕН СИНДРОМ (КРС)

Сърдечно-съдовите усложнения са водещата причина за заболеваемост и смъртност при пациентите с ХБЗ, независимо от стадия. Допълнителният риск при сходна по пол и възраст популация варира от 10 до 20 пъти в зависимост от стадия. Между 30 и 45 % от пациентите с КСБЗ са с напреднало сърдечно-съдово засягане, като при по-голямата част от тях се установява сърдечно-съдово заболяване (ССЗ) дори в по-ранните стадии. Взаимодействието между бъбреците и сърцето е комплексно и двупосочно и е известно като кардиоренален синдром [1, 3]. От предлагането му през 2004 г., този термин е търпял няколко дефиниции. Последната го определя като нарушение в бъбреците или сърцето, при което остра или хронична дисфункция в единия орган може да доведе до остра или хронична дисфункция в другия [9, 10].

Известни са пет субкатегории КРС (табл. 2).

Таблица 2. Класификация на кардиореналния синдром

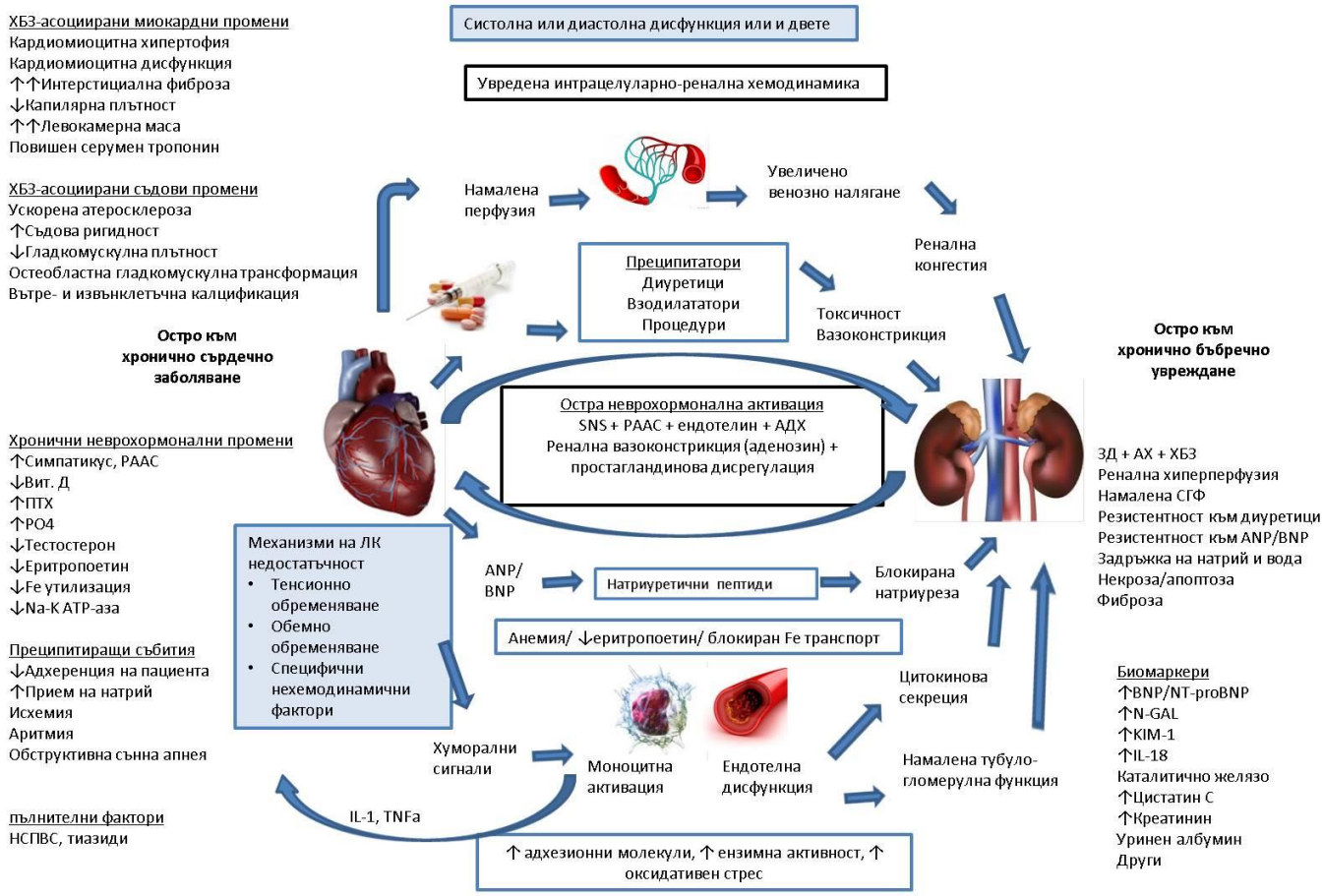
Кардиоренален синдром - тип	Характеристика
Остър КРС – тип 1	Остро влошаване на сърдечната функция, водещо до понижена бъбречна функция.
Хроничен КРС – тип 2	Продължителни (хронични) нарушения в сърдечната функция, водещи до понижена бъбречна функция.
Остър Ренокардиален синдром – КРС тип 3	Остро влошаване в бъбречната функция, причиняващо сърдечна дисфункция.
Хроничен Ренокардиален синдром – тип 4	Продължително (хронично) нарушение в бъбречната функция, водеща до ССЗ.
Вторичен КРС – тип 5	Системни състояния, причиняващи едновременно сърдечна и бъбречна дисфункция.

4. ОБУСЛОВЕНИ ОТ УРЕМИЯТА РИСКОВИ ФАКТОРИ

Сърдечно-съдовите заболявания може да са причина за развитие или усложнение на ХБЗ. Независимо от етиологията на ХБЗ повишеният сърдечно-съдов риск се дължи на

повишената честота на традиционните рискови фактори в комбинация с нетрадиционните фактори, дължащи се на хемодинамичните и метаболитни усложнения в хода на редуциране на СГФ [1]. В широко застъпените сърдечно-съдови рискови сборове, като Фрамингамския, не са включени патогенетични механизми, участващи в атерогенезата като анемия, хронично възпаление/оксидативен стрес или нарушения в метаболизма на минералите, което ги прави неподходящи за прогнозиране на коронарна съдова болест [2]. Корекция на рисковите фактори, ранна терапия на сърдечно-съдовите усложнения са основните цели на превенцията. С редуцирането на СГФ нараства влиянието на рисковите фактори, налагащо интензифициране на терапията [8]. Обобщена схема относно патофизиологията на КРС е представена на фиг. 1.

Фиг. 1. Патофизиология на кардио-реналния синдром (адаптирана от McCullough PA, Diez J, KDIGO 2010)



4.1. Хиперволемия

Интересното е, че артериалното налягане и водният баланс са отлично контролирани в началото на ерата на хемодиализа. През 60-те и началото на 70-те години лечението на хипертонията се основавало на постепенно намаляване на извънклетъчния обем чрез ултрафилтрация по време на по-продължителна хемодиализа, диета с ограничен прием на сол, и относително ниска концентрация на натрий в диализата. Успеваемостта на контрола на артериалното налягане без антихипертензивни медикаменти е била около 90% [2]. За съжаление, в днешно времею контролът на артериалното налягане и обема изглежда неуспешен. Налице е неоспорима връзка между извънклетъчния обем и натриевия баланс. Повишен прием на сол води до неизбежна жажда, което впоследствие повишава водния прием и увеличава извънклетъчния обем. Бъбречно заболяване намалява капацитета за натриева екскреция, което води до повишена чувствителност по отношение на натрия и водна задръжка [1]. Нарастването на извънклетъчния обем (и по този начин на обема на кръвта) води до увеличаване на сърдечния дебит, което в крайна сметка предизвиква повишаване на артериалното налягане. Увеличената тъканна перфузия вследствие нарасналия сърдечен дебит се регулира чрез вазоконстрикция, по механизъм, наречен авторегулация. Увеличението на общото периферно съпротивление от вазоконстрикцията допълнително ескалира артериалното налягане [3]. Koomans и сътр. установяват увеличение на извънклетъчния обем, обема кръв и артериалното налягане, както и редукция в активността на плазмения ренин след обременяване със сол при пациенти с различен стадий на ХБЗ. Въпреки че секрецията на ренин не е напълно прекратена в нефункциониращия бъбрек, а понякога може да бъде несъответстващо висока, влиянието на ренин-ангиотензиновата система изглежда тривиално при пациенти на хемодиализа в условията на хиперхидратация [11]. В сравнение със здрави контроли активността на симпатикуса, периферното съдово съпротивление и средното артериално налягане са по-високи при пациентите на хемодиализа, които не са били подложени на двустранна нефректомия. Въпреки това, артериалното налягане се нормализира в 88% след редукция на извънклетъчния обем. Текущата практика показва, че широкото използване на ACE инхибитори/блокери на рецептора за ангиотензин (ACE/ARB), β-блокери и калциеви антагонисти (CCB) не осигурява успешен контрол на артериалното налягане, колкото извънклетъчната редукция на течности чрез ултрафилтрация. Тези резултати предполагат, че основната причина за високо кръвно налягане при пациенти

на хемодиализа е обемно обременяване [2]. Повишената симпатикусовата активност, Рени нова активност, поотделно или в комбинация могат да бъдат фактори при малка част от пациентите с хипертония, подложени на хемодиализа [2].

4.2. Артерио-венозна фистула

Осигуряването на съдов достъп е определящо за провеждане на хемодиализа. Нативната артериовенозна фистула е приета като приоритетен достъп при повечето пациенти поради по-добрата прогноза в сравнение с артерио-венозния графт и централния венозен катетър [12]. Въпреки това създаването й има редица неблагоприятни хемодинамични последици, както в краткосрочен план, така и впоследствие. Веднага след създаването на артерио-венозна фистула се увеличава сърдечният дебит, което се постига предимно чрез намаляване на системното съдово съпротивление, повишаване на миокардния контрактилитет и увеличаване на ударния обем и сърдечната честота. През следващата седмица циркулиращият обем кръв се увеличава във връзка с повишаването на атриален натриуретичен пептид (ANP) и мозъчен натриуретичен пептид BNP. Iwashima и сътр. установяват значима корелация между нарастването на ANP и увеличението на сърдечния дебит в съответствие с повишеното напрежение върху предсърдните миоцити, което стимулира освобождаването на ANP [13]. Налице е също така редукция в плазмените нива на ренина и алдостерона. Намалението на системното съдово съпротивление обяснява първоначалния спад на диастолното и систолното артериално налягане след създаването на артерио-венозна фистула (АВФ). Повишените налягания на пълнене на ЛК води до секреция на BNP, което се потвърждава от наличието на корелация между увеличените му нива и ехокардиографските параметри, отразяващи диастолна дисфункция (повишено отношение E:A) [14]. За поддържане на достатъчна системна перфузия сърдечният дебит трябва да се увеличи пропорционално, с резултат по-дългосрочни последици за сърдечно-съдовата структура и функция [15]. Той се модулира чрез няколко механизма, а именно: симпатиковата свръхактивност, неврохормонални промени и повишен кръвен обем. Увеличеното венозно връщане и повишеният сърдечния дебит водят до прогресиращи дилатация и хипертрофия на лявата камера и кондуитните съдове, както и условие за развитие на обемно обусловената пулмонална хипертония. С течение на времето се увеличава рискът от развитие на сърдечна недостатъчност [14].

4.3. Електролитни нарушения

Бързата промяна в концентрацията на извънклетъчните електролити по време на диализната сесия води до вторична промяна в електролитното равновесие между вътреклетъчната и извънклетъчната среда, която зависи от електрохимичния градиент. В резултат клетъчната мембранна поляризация и стабилност могат да бъдат засегнати. Данни от проследявания на пациенти, при които са използвани разтвори с концентрация на калия от 0 mmol/l или 1 mmol/l, показват значителен риск за сърдечен арест - 17.1%, в сравнение с 8.8% в контролната група [2]. Наблюдаваните събития са по-чести по време на диализните процедури, проведени в понеделник, спрямо тези в сряда (p=0.001) и петък (p=0.004). Въпреки че механизмът за това наблюдение не е проучен, това може да се дължи на повишената концентрация на калия или хиперволемията [12]. Освен това по време на хемодиализа, комплексни аритмии са регистрирани по-често по време на и след процедурата при пациенти, при които се наблюдава редукция на калия в сравнение с лицата, при които са поддържани константни нива. Калциевата хомеостаза и хипокалцемията след хемодиализа корелират с удължаване на коригирания QT-интервал (QTc) и внезапната сърдечна смърт. В малко проучване с 31 пациенти на хемодиализа, въпреки че серумните нива на магнезия намаляват след процедурата, хипомагнезиемията не корелира с промени в QTc интервала [16].

4.4. Нарушения на минералния метаболизъм на костите

В началните стадии на ХБЗ влошената бъбречна функция води до спад в нивата на Klotho (кофактор за действието на FGF-23, но и фосфатурик) и нарушена фосфорна (P) екскреция, но нивата на серумния P се поддържат в нормални граници чрез възходяща регулация на фибробластен растежен фактор (FGF) 23 от костите и паратхормон (ПТХ) от паращитовидните жлези [17]. По-нататъшното влошаване на бъбречната функция води до дефицит на 1.25-дихидроксивитамин Д, дължащо се на намалената активност на 1-алфа хидроксилазата в бъбреците, както и на повишените серумни нива на FGF23 (директен инхибитор на 1-α хидроксилаза). Ниските нива на 1.25-дихидроксивитамин Д определят начална хипокалциемия, която заедно с хиперфосфатемията, представляват мощен стимул за секреция на ПТХ и като последица - хиперпаратиреоидизъм и костно ремоделиране. Продължаващото влошаване в бъбречната функция в крайна сметка взема връх над протективните механизми (ПТХ, FGF-23 и Klotho) [17]. Недостигът на витамин Д и вторичният хиперпаратиреоидизъм се лекуват с витамин Д рецепторни

агонисти, които стимулират абсорбцията на калций и фосфор в червата, водещо до преходни хиперкалциемични епизоди. Освен това, фосфор-свързващите калциеви препарати, обикновено използвани за лечение на хиперфосфатемията, допълнително увеличават калциевото обременяване при тези индивиди [17]. Последни открития сочат, че повишените нива на калция и фосфора имат преки последици върху съдовите гладко-мускулни клетки, като промотират съдовата калцификация. Фосфорът оказва влияние чрез стимулиране на остеогенна/хондрогенна диференциация, докато калцият медиира апоптоза на гладко-мускулните клетки и освобождаването на лизозомални ензими, загуба на инхибитори, деградация на извънклетъчния матрикс. Повишеният серумен фосфор е признат като основен рисков фактор за сърдечно-съдови събития при ХБЗ и в общата популация [18]. Смъртността при пациенти с КСБЗ е силно обвързана с нива на фосфора > 5,5 mg/dl. Но също така, относително малки повишавания на серумния P в горните граници на нормалния диапазон (3.5-4.5 mg/dl) са асоциирани с повишен риск от сърдечно-съдова и общата смъртност при пациенти с ХБЗ. Натрупаните доказателства определят повишения серумен калций, както и повишеното Ca*P произведение, като ключови за съдовото калциране. Проучвания върху фосфат-свързващи медикаменти без наличието на калций показват редукция на съдовото калциране без категорични данни за влияние върху смъртността при пациенти на диализа [17]. Въпреки че в началото FGF23 и Klotho са от ключово значение за регулацията на калциево-фосфорната хомеостаза, продължителното излагане на гладко-мускулните клетки на повишени нива на FGF23 или намалени нива на Klotho може да потенциира процеса на калцификация. В допълнение, няколко инхибитора на калцификацията са с нарушена регулация при пациенти с ХБЗ. Матриксният Gla протеин, фетуин-А, и пирофосфат, локално или системно, предотвратяват образуването на калциево-фосфатни кристали в съдовете [17]. Ниските стойности на серумния фетуин-А в редица проучвания се определят за независим предиктор за обща и сърдечно-съдовата смъртност при пациенти на хемодиализа [18].

4.5. Анемичен синдром

Тъканната оксигенация е най-основната от физиологичните нужди и функция на сърдечно-съдовата и хемопоетичната системи. Това е било известно още през деветнадесети век, когато Bright отбелязва, че анемията е характерна проява на ХБЗ [19] и Meischer предполага, че производството на червени кръвни клетки от костния мозък може да се индуцира от хипоксия. Анемията води до няколко нехемодинамични

и хемодинамчни адаптации за да поддържа адекватна оксигенация [20]. Нехемодинамичните адаптации включват увеличаване на производството на еритропоетин и на интраеритроцитните концентрации на 2,3-diphosphoglycerate. Хемодинамичните адаптации включват състояние на повишен сърдечен дебит чрез повишаване на преднатоварването, понижение на периферното съдово съпротивление и съответно на следнатоварването. Това води до начална левокамерна дилатация и повишен ЛК стрес, което инициира камерно ремоделиране и хипертрофия чрез увеличаване масата на съществуващите миофибрили и преориентиране на саркомерите [21, 22]. Макар че тези промени са потенциално обратими при здрави индивиди, в условията на уремия няколко патологични процеса предотвратяват обратимостта с течение на времето. Хиперволемията, хипертонията, активираната ренин-ангиотензинова система, възпалението, хиперпаратироидизмът и захарният диабет допринасят за миокардната фиброза и хипертрофия, отлагането на калций, артериосклероза и ускорена атеросклероза [23]. На клетъчно ниво хипоксичните последствия от анемията не са ограничени до аденозин трифосфатното изчерпване, но и освобождаване на реактивни кислородни радикали и инхибиране на ендотелна NO синтаза, което води до ендотелна дисфункция и съдово увреждане [21].

Хипоеритропоетинемията е документирано следствие от уремията. В допълнение на намалената продукция на еритропоетин, се наблюдава и резистентност при пациенти с ХБЗ в резултат на производството на възпалителни цитокини като IL-6 и TNFa. Скорошно откритие, че еритропоетиновият рецептор също се експресира върху не-хематопоетични тъкани, включително неврони, ретинални клетки, гладкомускулни клетки, ендотелни клетки, и кардиомиоцитите, подчертава ролята на еритропоетина извън еритропоезата. След демонстриране на протективния му ефект при исхемично мозъчно увреждане са проведени експериментални и клинични проучвания с ефект и върху сърдечната функция [24]. Механизмите в основата на кардиопротективен ефект на еритропоетина все още не са напълно изяснени. Подобрената сърдечна функция може да се обясни отчасти чрез увеличената еритропоеза, тъй като стимулираната продукция на червени кръвни клетки увеличава доставянето на кислород в миокарда и подобрява функцията. Въпреки това, еритропоетинът упражнява антиапоптотични ефекти върху exvivo сърца и изолирани кардиомиоцити. Освен това, хроничното приложение на ниски дози хормон подобрява функцията и растежа на капилярите в

експериментален модел на пост-МИ сърдечна недостатъчност без съпътстващо увеличение на хематокрита [24].

4.6. Системно възпаление

При пациентите с ХБЗ е характерно състояние на постоянно нискостепенно възпаление [25]. Концентрацията на про- и антиинфламаторни цитокини е неколкократно повишена, което се дължи едновременно на понижения клирънс и увеличената продукция. Някои допълнителни фактори като диализната мембрана, съпътстващите заболявания, диетата допринасят за това състояние [25]. Много проучвания определят С-реактивният протеин (CRP), IL-6, пентраксин-3, S-албумин и броя на левкоцитите като независими предиктори за смъртност при пациентите с ХБЗ. Въпреки че CRP отразява системно възпаление и предсказва СС смъртност, той не спомага за съдовото засягане. IL-6 генният полиморфизъм е важен генетичен фактор за преждевременна коронарна съдова болест (КСБ) [26]. Самият фактор допринася за съдовата калцификация, оксидативния стрес и ендотелната дисфункция [17]. Проучване на Liu et al. показва, че при носители на два единични нуклеотидни полиморфизма за IL-6 и TNF-β многократно се увеличава рискът за ССЗ и СС смъртност. При пациентите с ХБЗ се наблюдава понижено количество на негативния острофазов реактант фетуин-А, което се асоциира с повишен сърдечносъдов риск и смъртност [25, 26].

4.7. Оксидативен стрес

Оксидативният стрес се дължи на нарушения баланс между повишената продукция на оксиданти и защитните антиоксидантни механизми. Генерирането на оксидирани частици е част от физиологичните механизми на възпаление и регенерация, но в патологична ситуация допринася за клетъчната и тъканната увреда. При ХБЗ се наблюдават: дефицит на антиоксидантни механизми, като намалено количество витамин С, повишен оксидиран витамин С, намалено количество интрацелуларен витамин Е, намалени селенови концентрации, дефицит на глутатионовата система. В общата популация повишеният оксидативен стрес предразполага към КСБ [27, 28]. Скорошни проучвания показват подобни резултати при пациенти с ХБЗ. Серумните anti-oxLDL антитела са независим предиктор за СС смъртност. Подобни са и резултатите при изследване на продуктите на напреднала оксидация на протеините, които се свързват и с каротидна артериосклероза при пациенти на хемодиализа [27]. Други фактори на оксидативен стрес, водещи до атеросклероза и КСБ, са

малонилдиалдехид и плазмалоген. Предполаган механизъм за образуване на свободни радикали е наличието на свободно йонизирано желязо, което катализира реакцията на образуване на хидроксилни радикали от супероксидния анион [29].

4.8. Симпатикусова свръхактивност

Епидемиологични проучвания показват, че повишената активност на симпатикусовата нервна система представлява независим рисков фактор за СС смъртност при пациенти с ХБЗ. Един от механизмите се опосредства от α-адренергичната вазоконстрикция, водеща до повишено периферно съдово съпротивление. Проучвания показват, че активирането на симпатикуса само по себе си е свързано с прогресирането до краен стадий на сърдечното, съдовото и бъбречното засягане. Тази свръхактивност директно корелира с развитието и прогресията на сърдечна недостатъчност [30]. Животински модели с инфузия на норепеинефрин показват зависимост между активността на симпатикуса и левокамерната маса, което е независимо от артериалното налягане. В допълнение, повишената активност на симпатикуса има проинфламаторни и профибротични ефекти върху съдовете, повишава оксидативния стрес, има проаритмогенни ефекти и допринася за инсулиновата резистентност. На съдово ниво се наблюдава структурно ремоделиране и хипертрофия, както и функционално намалена еластичност [30, 31]. Въздействието върху бъбрека е свързано с повишаване на реновазалния тонус и активиране на РААС с потенциране на натриевата реабсорбция, което води до нарастване на количеството екстрацелуларна течност. По този начин повишената активност води до прогресия и на ХБЗ [30].

4.9. Малнутриция

При пациентите с ХБЗ разпространението на недохранването варира в границите между 31 и 77%, в сравнение с общата популация, където се равнява на по-малко от 10%. Като маркери на малнутриция в различните проучвания се използват индекса на телесна маса (BMI) (стойности <23 kg/m^2) или серумен албумин (стойности <3.7 g/dl). В проучването CHOICE на пациенти с ХБЗ на хрониодиализа, разпространението на недохранването е 77%, определена като серумен албумин по-малко от 3,6 g/dl. Съществуват ХБЗ-свързани причини и такива независещи от заболяването, отговорни за малнутрицията. Към първите спадат използването на нестерилен диализат и бионесъвместими мембрани, инфекции на съдовия достъп. Към втората група се включват съпътстващи хронична сърдечна недостатъчност, артериална хипертония,

тютюнопушене, инсулинова резистентност, повишено количество мастна тъкан [32]. Без значение от типа, тези причини са придружени от повишена продукция на цитокини, включително TNFα, interferon γ, IL-1 и IL-6, които водят до намаляване на апетита с редукция в приема на калории и протеини, като по този начин се стига до загуба на мускулна маса и тегло, намален серумен албумин, ниски нива на холестерола. Проучвания демонстрират, че възпалителните цитокини също разстройват холестерол-медиирана LDL-рецепторна регулация, което позволява вътреклетъчно натрупване на немодифициран LDL и образуване на пенести клетки, предвещаващи развитието и прогресията на атеросклеротичния процес [32].

5. ТРАДИЦИОННИ РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА РАЗВИТИЕ НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ УСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ХБЗ

Повечето традиционни рискови фактори за развитието на сърдечно-съдови усложнения са характерни за ранните стадии на ХБЗ, като част от тях са отговорни и за прогресията на самото бъбречно заболяване. Въпреки това, заболеваемостта и смъртността остават по-високи от очакваното, дори когато се направи корекция за тези рискови фактори [33]. При пациентите на хемодиализа конвенционалните рискови фактори като телесна маса, серумен холестерол и артериално налягане влияят върху прогнозата, но често в обратна посока. Затлъстяването, хиперхолестеролемията и хипертонията изглежда, че имат протективна роля, като са свързани с по-голяма преживяемост при тази група пациенти. Подобна защитна роля се отдава и на високия серумен креатинин и евентуално на хомоцистеиновите нива в КСБЗ. Тези резултати са в контраст с добре известната връзка между прехранването и лошата прогноза в общата популация [34].

Хипертонията се развива много често в хода на ХБЗ, а в някои случаи е причина за развитието му. При пациенти на хемодиализа хипертонията се асоциира с левокамерна хипертрофия, левокамерна систолна и диастолна дисфункция, дилатация на сърдечните кухини, сърдечна недостатъчност, исхемична болест на сърцето, инфаркт на миокарда, внезапна сърдечна смърт, инсулт, и повишена СС и обща смъртност. Въпреки това, резултати от няколко обсервационни проучвания са показали, че ниското артериално налягане е предиктор на повишена смъртност, а високите стойности са свързани дори с подобряване на преживяемостта [2]. Патогенезата на артериална хипертония при хемодиализирани пациенти се определя основно от хиперхидратацията и в по-малка степен от други фактори. Хемодиализните пациенти проявяват очаквано нарушена

регулация на артериалното налягане в условията на ултрафилтрация поради нарушена барорефлекторна чувствителност. Нарушената барорефлекторна артериална функция е свързана с повишен риск от камерна аритмия и внезапна сърдечна смърт. Проучване при пациенти с хипертония и ХБЗ стадий 4 или 5 установява, че барорефлекторната чувствителност е понижена с 51%, а барорефлекторен индекс на ефективност (БЕИ) е редуциран с 49% в сравнение с подбрани по възраст здрави контроли [35].

Захарният диабет е водещата причина за развитието на ХБЗ в развитите страни и бързо се превръща в такава за развиващите се страни. Асоциира се с различни съдови компликации, които носят до 2-3 пъти по-висок риск от инвалидизация в сравнение с пациентите без диабет. Рискът при диабетиците се оценява като екивалентен на съпътстващо ССЗ, тъй като вероятността за бъдещи неблагоприятни събития е близка до тази на пациенти с преживян миокарден инфаркт. ХБЗ също имплементира високорисков СС профил. Като за пациентите с диабет и ХБЗ, прогнозата за нежелани СС събития и смърт е много по-лоша в сравнение с всяко едно от тях поотделно [8].

С наближаването до КСБЗ се наблюдава повишена оксидация на LDL с прогресивно намаляване на общия холестерол. Влиянието на **дислипидемията** демонстрира U-образна зависимост с нарастване на сърдечно-съдовите усложнения при пациенти с КСБЗ и нисък общ холестерол [33]. Този парадокс се отдава на хроничните малнутриция и възпаление, характерни за напредналия стадии на ХБЗ. Интерпретирайки кривата, при началните стадии на ХБЗ високите нива на холестерола допринасят за атеросклерозата, докато в крайните стадии ниските стойности вероятно идентифицират пациентите с малнутриция при установена атеросклероза. Това поставя въпроса за необходимостта от медикаментозно понижаване на холестерола [33].

6. СТРУКТУРНИ ИЗМЕНЕНИЯ В УРЕМИЧНОТО СЪРЦЕ

При изследването на пациенти с ХБЗ обикновено се установяват няколко често срещани СС изменения – левокамерна хипертрофия (ЛКХ), ЛК дилатация, систолна и диастолна дисфункция. Данни от епидемиологични проучвания и изследвания, използващи магнитен резонанс, предполагат, че основната проява на уремичната кардиомиопатия е ЛКХ. Въпреки че различни, припокриващи се, и дори объркващи термини се използват за описание на това състояние, уремичната кардиомиопатия се дефинира като патологична миокардна хипертрофия, която отразява влиянието на нарушена бъбречна функция върху сърцето [36].

6.1. Левокамерна хипертрофия

ЛКХ е най-честият адаптивен механизъм при ХБЗ, като се среща в до 75% от пациентите на хемодиализа. Тя се среща и в по-ранните стадии на ХБЗ и представлява независим предиктор за нежелани събития. Нейната регресия е свързана с намален риск от ССЗ и подобряване на преживяемостта на уремичните пациенти. ЛКХ е адаптивен отговор на различни физиологични и патологични промени. Уголемяването на отделните кардиомиоцити нормализира ЛК стрес и позволява поддържане на нормалната систолна функция [24]. Въпреки това, съществуват доказателства, че хипертрофиралите сърца са по-податливи на увреда и ЛК дисфункция. Натрупаните данни от епидемиологични проучвания показват, че ЛКХ всъщност може да инициира каскада от патологични промени, които в крайна сметка да доведат до сърдечна недостатъчност. Първоначално хипертрофията е от полза, но с прогресията ѝ се превръща от адаптивен в лимитиращ процес и в този смисъл „маладаптивен“, като по този начин допринася за влошаването на сърдечната функция. ЛКХ може да се класифицира в два отделни фенотипа: ексцентричен и концентричен. В проспективно проучване Parfrey и сътр. откриват, че концентричната ЛКХ присъства в 40%, а ексцентричната при 28% от пациентите, които започват хемодиализно лечение, произтичащи от обременяването по налягане и обем [37]. Хипертрофията сама по себе си е свързана с клетъчно ремоделиране и с доказателства за нарушена доставка на енергия. Експериментални модели ни показват намаляване на окислението на мастни киселини и пренасочване към утилизацията на глюкоза, което е свързано с реекспресията на фетални гени. Плодът разчита предимно на глюкоза за производство на АТФ, докато след раждането се промотира оксидацията на мастните киселини като основен енергоизточник с развитие на митохондриите и експресията на регулаторен фактор PPARa (peroxisome proliferator-activated receptor a) [24]. При хипертрофия експресията на PPARa е намалена, което е свързано с намаляване на експресията на ензими от мастната оксидация, като карнитин палмитоил трансфераза-1 и ацил-CoA дехидрогеназа на средните вериги. Въпреки, че изместването към утилизацията на глюкозата може първоначално да бъде полезно от гледна точка на окислението, в дългосрочен план тази промяна в метаболитния профил може потенциално да доведе до усложнения като натрупване на липиди и изчерпване на енергийните запаси [24]. Конкретно, натрупването на мастни компоненти, поради намаленото им окисление, води до промяна в отношението ацетил КоА/КоА. Това инхибира ензима пируват

дехидрогеназа, скорост-лимитиращ етап в цикъла на Кребс, което води до ограничен капацитет за използването, както на мастни киселини, така и на глюкоза [24].

6.2. Капилярни аномалии

При проведени експериментални и клинични проучвания е показано, че капилярният растеж в уремичното сърце не може да върви паралелно с миоцитната хипертрофия. Редукцията на отношението капиляр/миоцит не се наблюдава при изследвания на хипертонични експериментални модели, което предполага, че тази характеристика е специфична за уремичната кардиомиопатия. Намаляването на капилярната плътност води до по-голямо разстояние на дифузия от капиляра до центъра на кардиомиоцита, което прави миокарда по-податлив на исхемично увреждане. Това твърдение е подкрепено от експериментални изследвания, показващи по-голям размер на инфаркта след исхемия при плъхове със субтотална нефректомия [5]. Намалената доставка на кислород до миоцита може да компрометира митохондриалната функция със загуба на мембранен потенциал и намален синтез на АТФ, което може потенциално да допринесе за неспособността на уремичното сърце да се адаптира към хемодинамични промени. Освен това, загубата на целостта на митохондриалната мембрана инициира апоптотичната каскада, която в крайна сметка води до влошаване на камерната функция и на свой ред–до прогресия до сърдечна недостатъчност [24].

6.3. Фиброза

Друга патологична характеристика на ХБЗ е миокардната фиброза. Експериментални модели и аутопсични проучвания разкриват наличието на обширна реактивна интерстициална фиброза в уремичното сърце. Изследвания с използването на 5/6 нефректомични модели демонстрират, че уремията усилва активирането и пролиферацията на фибробластите в миокардния интерстициум. В сравнение - фиброзата, установена при пациенти с ХБЗ, е значително по-изразена, отколкото в неуремични контроли с хипертония [24]. В експерименталното си проучване Amann и сътр. показват, че миокардната фиброза, развила се по време на ХБЗ, е независима от артериалното налягане и ЛКХ [38]. Наличието на миокардна фиброза допринася за прогресията на „маладаптивна“ ЛКХ с патофизиологични последствия като повишена ригидност на ЛК и склонност към камерни аритмии. В допълнение, отлагането на колагеновите фибри между капиляри и миоцити може да допринесе за кислородния недостиг и по-нататъшно повишаване на чувствителността на миокарда към исхемично

увреждане. Комбинацията от интерстициалната фиброза и намалената капилярна плътност създава несъответствие между доставката и нуждата от кислород, като по този начин намалява толеранса към исхемия. В подкрепа на това клинични проучвания показват, че пациентите с ХБЗ са с повишен риск от смърт след остър миокарден инфаркт [24].

6.4. Атеросклероза и артериосклероза

Морфологичните характеристики на атерома при пациенти с ХБЗ са различни и включват повишено калциране на плаката и повишена дебелина на интимата и медията. Разпространението на атеросклерозата при ХБЗ е дифузно, въпреки че не е ясно дали това е пряк резултат от самата бъбречната дисфункция или в комбинация със съпътстващи рискови фактори като високо артериално налягане, диабет и хронично състояние на възпаление. В едно скорошно канадско проучване в сравнение с референтната контролна група коригираният относителен риск за миокарден инфаркт е 1.4 при пациенти с недиабетна ХБЗ и 2.7 при диабетици в стадии 3 и 4, в сравнение с 2.0 за пациенти само с диабет и 3.8 при преживян миокарден инфаркт [39]. При наличието на тежка протеинурия относителният риск за миокарден инфаркт при недиабетно ХБЗ се изравнява с този при пациенти с диабет. Налице е също така повишено разпространение на периферната и мозъчно-съдовата болест при ХБЗ според данни от регистър в САЩ, въпреки че тези данни не са сравнявани при коморбидни състояния като диабет и хипертония, асоциирани с формирането на атерома поотделно. Неблагоприятното взаимодействие между ХБЗ и големи атеросклеротични събития се потвърждават от факта, че прогнозата след остър коронарен синдром и инсулт е много по-лоша при тези пациенти, отколкото в общата популация. При миокарден инфаркт с ST-елевация, третиран с първична ангиопластика при пациенти на хемодиализа, се установява смъртност от около 60%, от които сърдечна смърт - 41% през първата година [39].

При здрави индивиди сърдечната функция е във физиологичен синхрон с артериалната функция, за да се осигури максимална работата и ефективност на сърцето. Изследването на артериалната система на пациенти с ХБЗ, показва две различни, но припокриващи се патологии - атеросклероза и артериосклероза. Докато атеросклерозата е заболяване основно на интимата, неравномерно разпределена под формата на петна предимно в кондуитните среднокалибрени артерии, артериосклероза е дифузно

заболяване на медията, което води до повишаване на артериалната ригидност. Артериосклерозата се характеризира с уплътняване и калцификация на медиалния слой на артериите, което представлява отличителен белег на съдовата болест при ХБЗ. Медиалната калцификация е концентрична и не навлиза в лумена, освен при съпътстваща атеросклероза. Повишеното съдържание на колаген, хиперплазията и хипертрофията на съдовите гладкомускулни клетки предизвиква удебеляване на съдовата стена, което в комбинация с калцификацията води до увеличаване на съдовата ригидност. Въпреки установената асоциация с атеросклерозата, последните проучвания не доказват значението на традиционни атеросклеротични рискови фактори за развитието на артериосклерозата, което показва, че алтернативни фактори участват в този процес. Със сигурност се открива известно припокриване, тъй като е установено, че ендотелната дисфункция и намалената NO бионаличност допринасят за артериална ригидност. Повишена съдова ригидност се асоциира с повишена заболеваемост от ССЗ при пациенти с ХБЗ. Установена е силна връзка по отношение на смъртността при ТСБЗ, доказано преди повече от 10 години от Лондон и сътр. [40]. Процесът започва в ранните стадии на ХБЗ, като прогностичната стойност в тази група остава недоказана. Патофизиологичните ефекти на артериосклерозата и съдовото ремоделиране се разбират най-добре чрез оценяване на нормалната функция на аортата и големите артерии. Тяхната основна задача е да доставят кръв в тялото и да ограничат осцилаторните колебания в АН, резултат от ЛК изтласкване. Еластичността на артериалната система гарантира достигането на почти постоянен поток до повечето тъкани без излагане на пиковото систолично налягане. Този механизъм е толкова ефективен, че почти не се наблюдава спад в средното периферно артериално налягане, в сравнение с възходящата аорта. Загубата на еластичност води до по-ригидна аорта, която в по-малка степен е в състояние да регулира промените в налягането с последващо по-голямо увеличение на систолното налягане и по-високо пулсово налягане. Счита се че, причината за повишеното систолно налягане при повишена артериалната ригидност се дължи на по-ранното връщане на отразените вълни от дисталните артериални клончета [39]. При здрави еластични артерии се смята, че отразените вълни се връщат във възходящата аорта по време на диастола, усилвайки диастолното налягане и коронарния кръвоток. В напреднала възраст и при по-ригидни артерии се счита, че отразените вълни се връщат по-рано в систола, увеличавайки ЛК следнатоварване и усилвайки систолното и пулсовото налягане. Алтернативно

обяснение с по-голяма физиологична точност представлява ефектът на „Въздушните камери“. Независимо от подлежащия механизъм увеличаването на артериалната ригидност и редукцията в съдовата еластичност излага миокарда, мозъка и бъбреците на високи пикови налягания и по-големи колебания в налягането, които водят до миокардни, церебрални и бъбречни микросъдови увреди и повишен риск от големи и сериозни нежелани събития. Докато високото систолично налягане увеличава ЛК следнатоварване, по-ниското диастолично налягане намалява коронарната перфузия с последваща исхемия и повишена зависимост от систолната коронарна перфузия [39].

7. СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ УСЛОЖНЕНИЯ

Първоначално се е считало, че сърдечно-съдовата смъртност при пациенти на хемодиализа се дължи на ускорена коронарна атеросклероза. Въпреки това, проучванията показват, че в повече от половината от тези случаи причина се оказват сърдечни аритмии или остра сърдечна недостатъчност, и по-малко от една четвърт от тях се дължат на миокарден инфаркт [5].

7.1. Сърдечна недостатъчност

ХБЗ излага сърцето на три основни механизми, които улесняват развитието на кардиомиопатия и индуцират сърдечна недостатъчност: тенсионно обременяване, обемно обременяване и ХБЗ-обусловени нехемодинамични фактори. Тенсионното обременяване до голяма степен се дължи на повишеното следнатоварване вследствие на дългогодишната хипертония и повишената съдова ригидност. Повишеният левокамерен стрес (от тенсионно и обемно обременяване) отключва промени в структурата и функциите на миокарда, като този процес се потенциира от уремия-обусловени патологични процеси [41]. ЛКХ прогресира още в преддиализните стадии с оформяне на диастолна дисфункция. Извън хемодинамичните фактори патологично активираната ренин-ангиотензиновата система, оксидативен стрес, възпаление и стимулиране на прохипертрофични и профибротични фактори (кардиотрофин-1, галектин-3, TGF-β, FGF-23) допринасят за усилване на структурните и функционални промени [42, 43]. Блокирането от буфадиенолидите предимно на α1 изоформата на Na^+-K^+-АТРаза води до увеличаване на обема и хипертония [41].

ЛК диастолна дисфункция се открива често сред пациентите с ХБЗ и увеличава риска от сърдечна недостатъчност и повишена СС смъртност. Тя може да се появи и в предиализните стадии, дори при отсъствие на ЛК хипертрофия. Миокардната фиброза

се дължи на дисбаланса между увеличения синтез на колаген и непроменето му или дори подтиснато му разграждане. При пациенти с ХБЗ фиброзата в комбинация с хипертрофията са определящи за повишената ЛК ригидност и ЛК стрес, повишеното налягане на диастолно пълнене и нарушенията в коронарната перфузия, което предразполага към развитие на диастолна дисфункция и сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване [41].

При пациенти с ХБЗ наличието на фиброза, миоцит/капилярно несъответствие, в комбинация с анемичния синдром води до исхемия на кардиомиоцитите, което се потенциира при наличие на коронарна атеросклероза. Този процес в допълнение на загубата на антиапоптотични сигнали води до загуба на контрактилни елементи и систолна дисфункция. Специфичен проблем представлява и интрадиализната хипотония, която води до миокардна хипоперфузия с миокардно зашеметяване. Повторни епизоди на исхемия могат да доведат до миокардна хибернация, които при съпътстваща атеросклероза да обусловят левокамерно ремоделиране и систолна дисфункция [44].

Използването на артерио-венозна фистула може да провокира краткосрочни неблагоприятни ефекти върху сърдечната функция. Наличието на ляво-десен екстракардиален шънт може да увеличи миокардното обременяване и при някои пациенти да доведе до високодебитно състояние с развитие на сърдечна недостатъчност с течение на времето [4].

7.2. Внезапна сърдечна смърт (ВСС) и ритъмно-проводни нарушения

Съдовите и миокардните промени при пациенти с ХБЗ предразполагат към аритмии, проводни нарушения и ВСС [15]. Електролитните нарушения, диабетът, свръхактивността на симпатиковата нервна система, състояние на хронично възпаление, както и отлагането на желязо могат да потенциират появата им. Нарушената барорефлексна ефективност, както и сънната апнея могат да допринесат за риска от внезапна сърдечна смърт [45, 46]. Левокамерната хипертрофия, обусловена от хипертонията и водната задръжка, в комбинация с миокардната фиброза, се асоциират с удължаване на коригирания QT интервал и повишена аритмогенност. Установяват се по-чести камерни екстрасистоли при пациентите на диализа с хипертрофия в сравнение с тези без такава. Напредналата коронарна болест при пациентите на хемодиализа води до иницииране на камерни аритмии по време на и след диализа. Установяват се по-

чести камерни екстрасистоли при хемодиализирани пациенти с ИБС [45-50]. Състоянието на хронично възпаление се определя като независим рисков фактор за внезапна сърдечна смърт. Патофизиологично то се обуславя от преждевременна атеросклероза и нестабилност на плаките вследствие на циркулиращите цитокини, като и чрез директен ефект върху миокарда и проводната система. Възникването на AV блок II или III степен се наблюдава при аортно клапно калциране, като се приема, че процесът засяга и проводната система. Диселектролитемиите могат също да допринесат за ВСС [46].

7.3. Коронарна съдова болест (КСБ)

Честотата и тежестта на обструктивна КСБ се увеличава с намаляването на скоростта на гломерулната филтрация, като немалка част от пациентите, достигнали ТСБЗ, вече имат изявено исхемично усложнение [51, 52]. Характеризира се с дифузно мултисъдово засягане и дифузна калцификация. Малки ангиографски изследвания показват, че тази честота е над 50% в случайно подбрани пациенти с ТСБЗ [52-54]. Сред пациентите с КСБ съпътстващо ХБЗ предвещава по-лоша прогноза. Стандартните сърдечно-съдови рискови фактори са често срещани при ХБЗ, но не обясняват напълно високата честота на сърдечно-съдови инциденти или повишени нива на смъртност. Тяхната връзка със сърдечно-съдови събития не е така ясна или дори има обратна зависимост [55, 56]. Хроничното възпаление, оксидативният стрес и обусловената от тях ендотелна дисфункция, както и симпатикусовата свръхактивност, са свързани с патогенезата на формирането и руптурата на атеросклеротичната плака [41]. Ролята на минералокортикоидния излишък в развитието на сърдечно-съдови усложнения все повече се признава. Последни проучвания фокусирани върху нарушенията в минералния метаболизъм на костите подчертават ролята им в патогенезата с КСБ при пациенти с ХБЗ [41]. Капилярната ангиогенеза е основен адаптивен процес, който възстановява перфузията в органи, засегнати от исхемия вследствие на процеси като макроваскуларна стеноза или оклузия или сърдечна хипертрофия. В животински модели със субтотална нефректомия, редукцията на миокардния кръвоток е свързана със съществено по-голяма площ на инфарктната зона, отколкото в контролните животни без бъбречна дисфункция. Тези проучвания показват нарушена „ангиоадаптация“ към исхемия в миокарда [5].

7.4. Дегенеративни клапни лезии

Клапните и перивалвуларните нарушения се срещат често при пациенти с ХБЗ, като митралната и аортната клапа се предилекционни места за дистрофично калциране. Обикновено се засягат митралният клапен пръстен и аортните платна и клапен пръстен [57]. Тези нарушения могат да доведат до сериозни усложнения като високостепенни клапни стенози, най-вече аортна, инфекциозен ендокардит и ритъмно-проводни нарушения. Патологичните клапни промени са свързани с повишен СС риск в общата популация, като все повече данни сочат подобна тенденция и при пациентите с ХБЗ. Ануларното калциране на митрална клапа при възраст над 60 години в проведените изследвания варира между 7 и 15%, което нараства с възрастта и при 90 годишните пациенти възлиза на 47%. Натрупаните данни от КТ изследвания сочат, че при пациентите с ХБЗ това се случва в по-ранна възраст и се наблюдава в 45-59% от случаите. Промените по аортната клапа следват същата тенденция. При пациенти с ХБЗ честотата възлиза на 28-55% и се наблюдава 10 до 20 г. по-ранно засягане в сравнение с общата популация [57-59]. За формирането на тези лезии фундаментална роля играе механичният стрес и породените от него микроструктурни нарушения. Наличието на анемия, АВФ, обемно обременяване и хипертония обуславят високодебитно състояние, което се характеризира с покачване на пиковите скорости, което улеснява възникването на турбулентен поток. Липидните отлагания, високият Ca/P продукт, хиперпаратироидизмът и медикаментите, които промотират хиперкалциемия, се счита, че допринасят за патогенезата. Тъй като клапната хирургия при тази популация е свързана с висока смъртност, стратегията е насочена към редовно мониториране и интервениране на рисковите фактори [60].

7.5. Уремичен перикардит

Уремичният перикардит, въпреки че сега е необичайно да възникне, е основно усложнение при пациенти с КСБЗ, като честотата му варира между 5 и 20% [61]. Етиологията остава неясна, но фактът, че се подобрява с интензивно диализно лечение, налага хипотезата за ролята на уреята или други уремични токсини. Протича като фибринозно възпаление, а изливът е с характер на ексудат с високи нива на протеини и мононуклеарни клетки [62, 63]. Началото е протрахирано, а симптомите оскъдни. Лабораторните и ЕКГ промени не са типични. Лечението се състои в започване или интензифициране на хемодиализните процедури, а резултатите от използване на НСПВС, колхицин и кортикостероиди са от малки проучвания и незадоволителни.

Тампонадата е животозастрашаващо усложнение, като перикардиоцентезата остава спешен метод на избор. Като цяло прогнозата на уремичен перикардит е отлична, като преживяемостта достига 85-90% [64].

8. ДИАГНОСТИЧНИ ВЪЗМОЖНОСТИ

Интерес представлява откриването на нови биомаркери, спомагащи за идентифициране на тези пациенти с ХБЗ, които са с повишен сърдечно-съдов риск. Например хиперхомоцистеинемията е асоциирана с по-лоша преживяемост при диализираните пациенти с коронарна болест [65]. Въпреки тези данни проучванията, насочени към намаляване на концентрацията на хомоцистеин при тези пациенти посредством прием на фолиева киселина, не установяват понижение на сърдечно-съдовите усложнения [66]. В изследването си de Filippi и сътр. предполагат, че повишените нива на CRP и тропонин – Т (Tn T) не само предсказват повишен риск от сърдечно-съдова смърт, но и идентифицират пациентите с многоклонова коронарна болест [67]. Плазмените нива на NT – proBNP също може да имат предиктивна стойност при тези пациенти [68]. Очевидно е, че процесът на калцификация на коронарните съдове е сложен [69, 70] и при пациенти с ХБЗ е свързан с по-лоша прогноза. Използването на КТ с определяне на калциев сбор е надежден метод за установяването на броя на засегнатите коронарни съдове [71, 72]. Един сравнително нов фактор, за който се предполага, че играе важна роля в процеса на калцификация, е субстанция, наречена фетуин-А (fetuin-A), инхибиращ минерализацията на съдовите гладкомускулни клетки in vitro и in vivo [73]. Матриксните металопротеинази са разнородна група от ензими, участващи във физиологичното и патологичното съдово ремоделиране, като редица изследвания доказват повишена активност при наличие на ХБЗ и асоциацията им с ускоряване на атеросклерозата и калцификацията [74]. Определяне на тяхната активност може да подпомогне за по точна стратификацията на СС риск, както и потенциала им като терапевтични цели.

При проведените проучвания с 24-часово амбулаторно мониториране на артериално налягане се установява висок процент на типовете „non-dipper‘‘ и „riser“ сред пациентите с ХБЗ, което е свързано както със стадия на заболяването, така и с повишения риск за фатални и нефатални СС събития [75].

Артериалната ригидност е един от най-ранните показатели за нарушена структура и функция на съдовата стена, като с влошаването на бъбречната функция се увеличава

скоростта на пулсовата вълна [76]. Повишената съдова ригидност увеличава пулсовото налягане, което на свой ред води до нарастване на следнатоварването и обременяване на лявата камера. Натрупаните данни от редица проучвания я определят като основен, независим рисков фактор за сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност, както при пациентите с ХБЗ, така и в общата популация [77]. Тя може да бъде определена както чрез сърдечна катетеризация, така и неинвазивно. Златен стандарт за оценка на артериалната ригидност е каротидофеморалната скорост на пулсовата вълна. Записите на пулсовата вълна могат да бъдат получени с помощта на чувствителни към налягането или разтягането сензори (апланационна тонометрия) [78, 79] или с помощта на пулсов или тъканен Doppler [80]. С оглед редукция на вариациите при изследване от един изследовател при последователни измервания или между отделни изследователи, както и за съкращаване на операционното време, е валидиран нов осцилометричен метод за определяне на съдовата ригидност чрез изследване на артерия брахиалис. Лесната употреба на апаратите, базирани на този метод, ги прави удобни за широко разпространение в рутинната лекарска практика [81].

При пациенти с ХБЗ могат да бъдат наблюдавани и левокамерни структурни промени, дължащи се на хроничното покачване на обема и наляганията. Сърдечната функция при тези пациенти се оценява основно чрез конвенционални ехографски параметри като сърдечен дебит, фракция на скъсяване, фракция на изтласкване и други. Тези измервания обаче са недостатъчни за долавяне на най-ранни промени при влошаване на сърдечната функция [82]. Допълнителна информация носи изследването на диастолната функция на лява камера чрез пулсов Doppler за оценка скоростите на митралния кръвоток, както и тъканен Doppler за оценка скоростите на движение на митралния клапен пръстен. Левокамерната хипертрофия е обичайна находка при пациентите с ХБЗ, като измерването на дебелината на междукамерната преграда и задната стена, или на индексираната маса на лява камера, предлага моментална оценка и позволява проследяване и промяна в терапевтичната стратегия. Изследването на долната празна вена и лявопредсърдния диаметър могат да бъдат използвани за оценка на обемното обременяване и необходимостта от коригиране на терапията [83]. 2D speckle tracking ехографията - нов метод за анализиране на деформацията в лонгитудинална, радиална и циркумферентна посока, е иновативен, чувствителен, обективен и репродуцируем метод за оценка на фини нарушения на левокамерната функция, особено при пациенти със запазена фракция на изтласкване [84]. Изследването на торзионното движение на

лява камера е допълнителен метод за комплексна оценка на регионалната и глобалната левокамерна функция [85].

Централната роля на артериалната ригидност фокусира вниманието върху взаимодействието между лявата камера и артериалното дърво, наричано вентрикуло-съдово взаимодействие. При здрави индивиди сърдечната функция е във физиологично съчетание с артериалната функция за да се осигури максимална ефективност и оптимална работа на сърцето. Това взаимодействие най-често се изследва и оценява чрез измерване на артериалния и левокамерния еластанс инвазивно със специфични катетри или неинвазивно – с използване ехокардиографски параметри. Левокамерният телесистолен еластанс е белег на камерната ригидност в края на систолата, а артериалният еластанс отразява нетното следнатоварване (включващо съпротивление, пулсативно обременяване, артериално налягане), определено от отношението на телесистолното налягане и ударния обем [39]. Когато левокамерната функция е запазена, стойностите на вентрикуло-съдовото куплиране са между 0.7 и 1, а според други от 0,6 до 1.2 (тъй като съдовия еластанс е с по-малка стойност), като по този начин се увеличава ефективността за сметка на субмаксимална работа при определено преднатоварване. То е пряко свързано с фракцията на изтласкване (E_A/E_{LV}=(1/ФИ)-1), но предимството му се състои във факта, че разглеждането на компонентите му позволява да се оцени дали нарушенията се дължат на промени в левокамерните свойства, артериалните свойства или и в двете [39].

9. ТЕРАПЕВТИЧЕН ПОДХОД

Кардиопротективната хемодиализа трябва да осигурява стабилна хемодинамика за да се избегнат хипотензивните епизоди и риска от исхемия при пациентите с известни ССЗ. Използвани са няколко подхода за решаването на този проблем, включително контрол на топлинния баланс на пациента с използване на охладен диализат, измервания на интрадиализната сатурация, промяна в позицията на тялото и адаптиране скоростта на ултрафилтрация според състоянието на пациента в по-дълги или по-чести сесии. Тези мерки в допълнение към диета с ограничен прием на сол и използването на диализат с ниска концентрация на натрий доказано контролират интердилаизното водно обременяване, левокамерната маса и артериалното налягане в продължение на повече от 12 месеца [5].

Следният алгоритъм се препоръчва от KDOQI за лечение на хипертония при пациенти на хемодиализа: постигане на „сухо“ тегло; ACE-инхибитор или ангиотензин рецепторен блокер (ARB), ако артериалното налягане е > 140/90 mmHg; двойна комбинация ACE-I / ARB и блокер на калциевите канали (CCB), ако кръвното налягане е > 160/100 mmHg; и добавяне на β-блокер или клонидин, ако стойностите на артериалното налягане персистират над 140/90 mmHg, въпреки двойната комбинация [8, 86]. Въпреки че са били предложени няколко клинични и лабораторни показатели за дефиниция на „сухо“ тегло, липсата на оток и появата на интрадиализна хипотония се считат за признаци в рутинната практика. При персистиране на повишени стойности се прибавят антихипертензивни медикаменти. Към днешна дата няма убедителни доказателства за превъзходството на един клас антихипертензивни медикаменти над друг, както и за ефекта им върху появата на сърдечно-съдови усложнения [2, 10]. Проучването DOPPS II установява наличие на антихипертензивен медикамент при 66% от пациентите на хемодиализа в 12 страни, въпреки това систоличното налягане е все още над 140 mmHg при 55 -75% от тях. Тези данни показват, че неуспехът на медикаментозния контрол вероятно се дължи на липсата на успех в постигането на действително„сухо“ тегло [2]. Едно проучване сравнява двете стратегии за контрол на артериалното налягане, основани или на антихипертензивните медикаменти или на редукцията на извънклетъчния обем чрез диета с ограничен прием на сол и продължителна ултрафилтрация. Въпреки постигнатите подобни стойности на налягането и при двете стратегии, интердиализното покачване на тегло, честотата на интрадиализна хипотония, индексираният левопредсърден обем и индексираната ЛК маса са с по-високи стойности при пациентите на медикаментозен контрол, като тези пациенти са имали и по-ниска фракция на изтласкване. Тези резултати предполагат, че персистиращата хиперхидратация може да доведе до дилатация, увеличаване на левокамерната маса, влошаване на систолната и диастолната левокамерна функции [5]. Антихипертензивните медикаменти могат да бъдат ефективни за намаляване на артериалното налягане само в малка част от пациентите, при които механизми, различни от извънклетъчното обемно обременяване, допринасят за хипертонията [2].

Много пациенти с придружаващи заболявания, които преминават към хемодиализа, достигат плато в атеросклеротичните събития чрез интервенции за справяне с традиционните рискови фактори. Пример за това е лечението със статини. Статините са много ефективни в превенцията на сърдечно-съдовите инциденти при пациенти с

нормална бъбречна функция, но не и при пациенти на диализа. Независимо от това в проучването SHARP се установява намаляване на риска от атеросклеротични събития чрез комбинация от симвастатин и езетимиб [87]. Включени са пациенти с напреднало ХБЗ, преди и по време на диализа, като при получените положителни резултати липсва хетерогенност между пре- и диализирани пациенти. Разнообразието от фактори, които участват, предполага, че са необходими много по-големи проучвания за да се направи анализ на положителния ефект от лечението, особено по-късно в хода на заболяването, когато популацията е по-разнородна по отношение на основните рискови фактори, съдовото и сърдечното засягане [87]. Езетимиб е използван като част от липидопонижаващото лечение на базата на данни от предишни проучвания при пациенти на хемодиализа, които показаха, че неблагоприятните сърдечно-съдови резултати се дължат на редуцирания чернодробен синтез и увеличената чревна абсорбция на холестерол [5]. Няколко други проучвания, 4D и AURORA, не показват полза от статиновото лечение спрямо плацебо по отношение на първичната крайна точка (сърдечно-съдова смъртност, нефатален миокарден инфаркт или нефатален инсулт) [32].

Въпреки че препоръките за антитромботичното лечение са добре установени в общата популация, ползите и рисковете от антиагрегантите остават неясни при пациенти на хрониодиализа. Тяхното използване варира в широки граници от 3 до 25% сред страните от Dialysis outcomes and practice patterns study program (DOPPS) [88]. Антитромбоцитна терапия е застъпена и при предотвратяване на дисфункцията на съдовия достъп. Рандомизирани проучвания предполагат известна полза за използването на антиагреганти при фистули, но много по-малко доказателства за ползата от графтовете. Случаите на кървене при използване на антиагреганти са по-чести при пациенти на хемодиализа, отколкото в общата популация, особено при тези със захарен диабет [88]. В системен преглед на честотата на кървене, свързана с дългосрочната употреба антитромбоцитна терапия при пациенти на хемодиализа рискът от кървене е увеличен при пациенти, лекувани с двойна антитромбоцитна терапия или с монотерапия с аспирин, но не и при тези, които получават монотерапия с друг антиагрегант [89].

Препоръките на CARI (Caring for Australasians with Renal impairment) [90] подчертават липсата на ясна разлика между нефракционирания хепарин и НМХ относно

хемодиализната адекватност и риска от тромбоза и кървене. Националната бъбречна фондация (NKF) [91] подчертава ограничените данни за нискомолекулен хепарин (НМХ) в основен курс, посветен на практическа информация за пациенти на диализа. Последната актуализация на на EBPG (European Best Practice Guidelines) [92] относно антикоагулацията при хемодиализа застъпва използването на НМХ. В контраст Британската Бъбречна Асоциация препоръчва нефракционирания хепарин като стандартна терапия и НМХ като алтернативен агент [6]. Тези препоръки очертават значителната хетерогенност от резултатите, получени при клиничните проучвания, като по този начин определят ниското ниво на доказателственост при създаване на насоки за клиничната практика [89].

Не съществува единно мнение относно употребата на орални антикоагуланти при пациенти с предсърдно мъждене, така че предписването им силно варира (0.3-25%). Рискът от кървене при хемодиализирани пациенти, получавали варфарин, е приблизително два пъти по-висок в сравнение с тези, които не получават орални антикоагуланти. При сравняване с общата популация на орална антикоагулация с варфарин рискът се увеличава от 3 до 10 пъти. При пациенти на хемодиализа честотата на големи кръвоизлив се равнява на 2.5% за една човеко-година и се увеличава до 3.1% на човеко-година при терапия с варфарин [89].

Тъй като проучванията върху коронарната реваскуларизация са ретроспективни и техниките на перкутанни коронарни интервенции (PCI), използвани в някои от тях не отразяват сегашния стандарт на лечение, терапевтичният подход остава несигурен. Без проспективни проучвания, сравняващи хирургични и перкутанни възможностите за лечение, обобщено PCI дава отличен клиничен и ангиографски резултат и по-добра вътреболнична преживяемост, но е свързана с повишена коронарна рестеноза и последваща реваскуларизация. Байпас хирургията определя по-добра дългосрочна преживяемост, но на цената на по-висока вътреболнична смъртност. Въпреки това, PCI с използване на медикамент-излъчващи стентове може да бъде добър избор при пациенти с коморбидности и висок периоперативен риск [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроничното бъбречно заболяване е сериозен здравен проблем с голямо икономическо значение. Съвременната медицина разполага със средства за забавяне на прогресията на ХБЗ, стига то да бъде открито в ранен стадий и веднага да е започнато лечение. Програмите за ранно откриване и ранно лечение са важни за осигуряване на по-дълъг и с високо качество на живот съществуване на болните.

От друга страна, поради големия брой процеси, участващи в патологичната констелация на ХБЗ, лекуването на тези пациенти може да се окаже непълноценно. Въпреки корекцията на фактори като анемия, хиперфосфатемия, хиперкалциемия и хиперпаратиреоидизъм, продължава изявата на нови нежелани сърдечно-съдови събития. Към днешна дата, проучванията не са установили ефективно медикаментозно лечение, което да подобрява неблагоприятната прогноза. Популацията на нуждаещи се от хемодиализа е съставена основно от полиморбидни пациенти на възраст над 65 г., което налага индивидуален подход и професионален подбор на диализните параметри. Необходими са проспективни рандомизрани проучвания, насочени към тази специфична рискова група за изготвяне на цялостен терапевтичен алгоритъм.

Нерешен проблем остава и повишена смъртност от ССЗ при тези болни. Както вече бе отбелязано, голяма част от пациентите с ХБЗ развиват ССЗ още преди да са достигнали до стадий на бъбречно-заместващо лечение. Проучвания върху методите за неинвазивна оценка на левокамерната и съдова функция при пациенти на хемодиализа ще помогнат навременното откриване на пациентите с повишен сърдечно-съдов риск, което би довело до по-ранни сърдечно-съдови интервенции и удължаване на живота на тези болни.

ГЛАВА II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

ЦЕЛ

Целта на настоящия дисертационен труд е изследване на ефекта от хемодинамичните промени при хемодиализа върху левокамерната функция чрез ехокардиография и съдовата ригидност чрез брахиален осцилометричен мониторинг при пациенти с краен стадий на хронично бъбречно заболяване.

ЗАДАЧИ

За да постигнем целта си поставихме следните задачи:

1. Набиране на пациенти с краен стадий на хронично бъбречно заболяване на хемодиализано лечение според включващите критерии, и характеризиране на пула болни на база демографските им характеристики, лабораторни изследвания, коморбидност, прилагана терапия, причини за настъпване на ХБН и давност на хемодиализното лечение.

2. Изследване на хемодинамичните промени в централното аортно систолно и диастолно АН, сърдечен дебит, сърдечен индекс, периферна съдова резистентност, PWV, AIx, AP чрез брахиален осцилометричен монитор в динамика: преди хемодиализа, непосредствено след и на 24тия час след хемодиализа.

3. Провеждане на ехокардиографско изследване по протокол в динамика: преди хемодиализа, непосредствено след и на 24тия час след хемодиализа за оценка на:
   i. параметри на ЛК (чрез измерване на размерите на септум и задна стена, индексираните стойности на левокамерната маса, теледиастолния и телесистолния обем, фракция на изтласкване).
   ii. диастолна функция на ЛК чрез PW-Doppler на митралния кръвоток. (ранна пикова скорост – Е вълна, късна пикова скорост А вълна, отношението Е/А и времето на децелерация на Е вълната) и Тъканна Doppler ехокардиография (TDI) на медиалния и латералния митрален

анулус - тъканните скорости Em, El, Am, Al, Sm, Sl, както и отношенията E/Em и E/El.

iii. Систолна и диастолна функция на ДК чрез измерване на диастолните скорости на трикуспидалния кръвоток, тъканните скорости на латералния трикуспидален анулус чрез TDI, TAPSE, както и характеризиране на долна куха вена.

4. Определяне на показатели за миокардна деформация - глобален лонгитудинален стрейн (GLS) и глобален циркумферентен стрейн (GCS) и ротационни показатели - torsion и twist в динамика.
5. Определяне на интегралните показатели Левокамерен (E_{LV}) и артериален еластанс (E_A), вентрикуло-съдово куплиране (E_A/E_{LV}) след обработка на данните, получени от ЕхоКГ изследване и Mobil-O-Graph, с помощта на формули.

6. Изследване на корелационните зависимости между параметрите в динамика при трите изследвания.

ГЛАВА III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

3.1. Контингент от пациенти

За периода септември 2014 година – май 2015 година в Клиника по Кардиология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ", са изследвани 51 пациента, хоспитализирани в Клиника по Хемодиализа, Клиника по Нефрология и Клиника по Гастроентерология. Пациентите са хемодиализирани, в стабилно състояние, без признаци на клинично влошаване.

Включващите и изключващите критерии на проучването са следните:

Критерии за включване:

a. Подписано информирано съгласие;
b. Пациенти на хемодиализно лечение от най-малко 6 месеца;
c. Стабилно състояние в периода на изследване;

Изключващи критерии:

a. Новозапочнало хемодиализно лечение;
b. Хоспитализация за обострено ССЗ;
c. Активна инфекция;

След подписване на информирано съгласие са събрани анамнестични данни от болните. Анализирани са заболяванията, довели до ТСБЗ, както и продължителността в години на диализно лечение. Пациентите са разпитвани насочено за рискови фактори като артериална хипертония и захарен диабет, наличието на коронарна съдова болест, приеманите медикаменти. Извършен е физикален преглед. Всички инструментални изследвания са проведени непосредствено преди хемодиализа, непосредствено след хемодиализа и на 24-ти час след процедурата. Преди процедурите пациентите не са приемали храна, алкохол, кофеин-съдържащи напитки и никотин. Лабораторните резултати са взети от изследванията по време на болничния престой в съответната клиника. След набиране на всичките пациенти са определяни показатели на ЛК механика и ротация с Phillips QLAB 10.3 software.

3.2. Използван протокол за хемодиализа

Пациентите са хемодиализирани в Клиника по Хемодиализа на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“ по седмична програма с три смени. Процедурата се извършва по стандартен протокол с апарати тип Fresenius 4008 S (фиг. 2).

Фиг. 2. Апарат Fresenius за провеждане на хемодиализно лечение

Използваните съдови достъпи в клиниката са артерио-венозна (A-V) фистула, постоянен катетър, временен катетър и съдова протеза. За провеждането на една процедура се използват готов разтвор за хемодиализа, най-често CHD-A11.9 1 l, в комбинация с основен бикарбонатен концентрат за хемодиализа 8.4% 1,225 l и 32.775 l вода. Концентрацията на електролитите в разтвора е както следва:

Таблица 3. Концентрация на електролити в CHD-A11.9.

Йонен състав	A11.9
Na^+	138
K^+	4
Ca^{2+}	1.25
Mg^{2+}	0.75
Cl^-	110
CH_3COO^-	3
HCO_3^-	32
Glucose, g/l	1
Osmol, mOsmol/l	296

Преди всяка хемодиализа пациентът се претегля за определяне на таргетния обем на ултрафилтрация по отношение на оптималното „сухо тегло“ и му се измерва изходно АН. В началото на всяка хемодиализа се прилага 2000 IU хепарин. В хода на

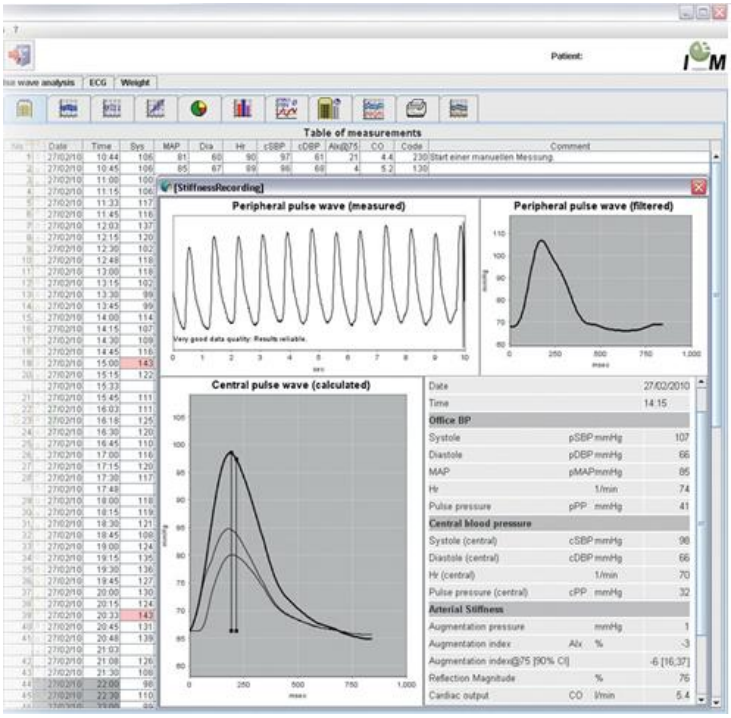
процедурата дежурен екип от лекар и три сестри следи виталните показатели на пациента и за поява на усложнения. Стандартно една хемодиализна процедура протича за 4 часа, освен в случаите на хипотония. В края на диализната сесия при пациентите с AV фистула и венозен графт се налага стерилна превръзка и при всички пациенти се мери крайно тегло. Веднъж месечно се взимат лабораторни показатели – пълна кръвна картина, урея, креатинин, калий, натрий, хлор, калций, фосфор.

3.3. Измерване на показатели за съдова ригидност с апарат Mobil-O-Graph PWA

Анализ на брахиалната пулсова вълна се извършва чрез използване устройство Mobil-O-Graph (I.E.M., Stolberg, Германия) (фиг. 3). Брахиалният осцилометричен амбулаторен монитор за кръвно налягане е наличен в търговската мрежа и е утвърден в съответствие с препоръките на Европейското дружество по Хипертония. Обикновен маншет е поставен по средата на мишницата, центриран според маркера на маншета. Налични са няколко размера маншети, като подходящият се избира след предварително измерване на обиколката на мишницата с шивашки метър. Преди всяко измерване пациентът е седял неподвижно в продължение на 10 минути в тиха, спокойна обстановка с ръка, поставена на подложка на нивото на сърцето. Генерирането на криви на централното аортно налягане, базирано на брахиални пулсови вълни, се основава на алгоритъм, който интегрира артериалния импеданс и аортната хемодинамика в математически модел. В началото формите на брахиалните пулсови вълни се тестват за правдоподобност и се скринират за артефакти. След това, с помощта на ARCSolver метод се изчислява скоростта на пулсовата вълна като се използват данни, получени от анализ на пулсовата вълна и анализ на вълновата сепарация. Тези данни, заедно със специфичния аортен импеданс, възрастта, пола, се преобразуват с помощта на математически модел за оценка. Стартирането на устройството, както свалянето и разглеждането на данните се извършва посредством software HMS CS (фиг. 4).

Фиг. 3. Устройство Mobil-O-Graph за анализ на брахиалната пулсова вълна

Фиг. 4. Софтуерна програма HMS CS за анализ на данните, получени от Mobil-O-Graph



3.4. Ехокардиографско изследване

Ехокардиографското изследване е проведено на ехокардиограф Philips HD 15, с трансдюсер 3.5 MHz (фиг. 5).

Фиг. 5. Модел на ехокардиограф Philips HD 15

Пациентът е в легнало, ляво странично положение, с лява ръка, сгъната в лакът под главата, и дясна ръка до тялото. Протоколът на изследването започва с парастернален образ по дългата ос, откъдето е измерен размерът на ляво предсърдие в систола. С помощта на M-mode ЕхоКГ са отчетени теледиастолният и телесистолният размер, дебелините на междукамерния септум и задната стена на лява камера, както и размерът на дясна камера.

Левокамерната маса е изчислена по уравнението на ASE (LVmass = 0.8 x (1.04 x (LVEDD+ PWTd + SWTd)3 – (LVEDD)3)) + 0.6), след което е индексирана към телесната повърхност.

Протоколът продължава с апикален четирикухинен образ и измерване обема на ляво предсърдие, който е индексиран. Диастолната функция на лява камера е определена с помощта на пулсов Doppler за оценка на скоростите на митралния кръвоток и тъканен Doppler за оценка скоростите на движение на митралния анулус. Всеки Doppler показател е измерен в три последователни сърдечни цикъла, като е взета средната аритметична стойност. При изследване на трансмитралния кръвоток пробният обем 2,5 mm е поставян на върха на митралната клапа и се измерват пиковите скорости на ранния (Е-пик, m/s) и късния (А-пик, m/s) диастолен кръвоток, тяхното отношение (Е/А) и времето на децелерация на ранното диастолно пълнене. Скоростите на движение на митралния клапен анулус се регистрират с пулсов тъканен Doppler, с пробен обем (SV 10 mm) в базалните сегменти на междукамерната преграда и латералната стена на лява камера. Измерват се скоростите на движение на митралния анулус медиално и латерално в ранната диастола – Em и El, и съответно в късната

диастола – Am и Al. Изчислява се отношението на ранната и късната диастолна скорост на митралния анулус медиално (Em/Am) и латерално (El/Al). Впоследствие е определено отношението на ранната диастолна скорост на митралния кръвоток с ранната диастолна скорост на митралния анулус медиално (E/Em) и съответно латерално (E/El). Глобалната систолна функция на лява камера е определена чрез фракцията на изтласкване по метода на Simpson. Следва измерване на трикуспидалния регургитационен градиент, а с M-mode – систолната екскурзия на трикуспидалния анулус (TAPSE). Подобно на измерването през трансмитралния кръвоток с пулсов Doppler, са изследвани и скоростите на ранния и късния кръвоток през трикуспидална клапа. С тъканен Doppler са оценени скоростите на движение на латералния трикуспидален анулус, след което са изчислени отношенията E/A и E/E. Изследването завършва със субкостална позиция и измерване на долна празна вена по време на инспириум и експириум, след което се изчислява вена кава индекс в проценти.

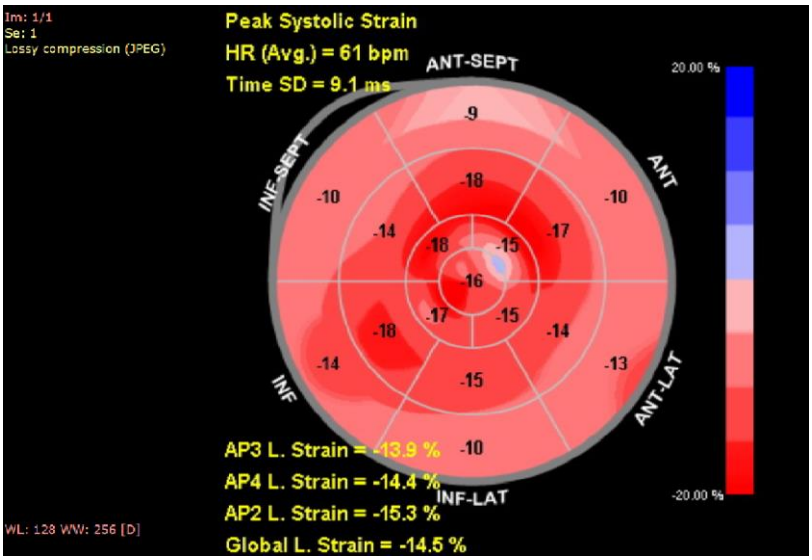
3.5. Off-line определяне на показатели на ЛК механика и ротация чрез Phillips QLAB 10.3 software

За оптимално проследяване на точките ехокардиографските изображения са получени при честота на сигнала от 50 до 80 frame/s в секунда в синусов ритъм с по-малко от 10% вариабилност на сърдечната честота. Стандартни ехокардиографски изображения са получени от апикален четири-, три- и двукухинен срез със записване най-малко на 3 сърдечни цикъла за глобалния лонгитудинален стрейн, запис парастернално по къса ос отново на 3 сърдечни цикъла на апикалния и базалния сегмент на ЛК за определяне на torsion и twist. Данните са анализирани off-line след събиране на всички пациенти с Phillips QLAB 10.3 software.

1. Глобален лонгитудинален стрейн е определен автоматично от QLAB, чрез анализ на данните от регионално измерените стрейнове по 17-сегментния модел от апикален 2, 3 и 4 кухинен срез (фиг. 6). Корекции на автоматично определените граници са направени в райони на интерес, където сегменти не се проследяват добре. Данните са приети за анализ при не повече от два сегмента недостъпни за оглед.
2. Twist и Torsion: При парастернална позиция по къса ос на ниво митрална клапа, програмата автоматично определя очертанията на миокарда с разграничаване на 6 сегмента по време на теледиастолата. Апикално по същия

начин е анализирано изображението от парастернална позиция по късата ос отново в теледиастола. Допълнително мануално са направени корекции на автоматично зададените граници с цел подобряване проследяването на точките. По конвенцията на American Society of Echocardiography (ASE) [93] ротацията на върха обратно на часовниковата стрелка приема положителна стойност, а базалната ротация по часовникова стрелка приема отрицателна стойност. Twist се изчислява като от стойността на апикалната ротация се извади базалната. Впоследствие Torsion се изчислява като се раздели Twist на надлъжния размер на ЛК от апикален 4-кухинен образ.

Фиг. 6. Сегментен лонгитудинален стрейн „bull eye", получен след анализ със софтуерна програма Phillips QLAB 10.3.

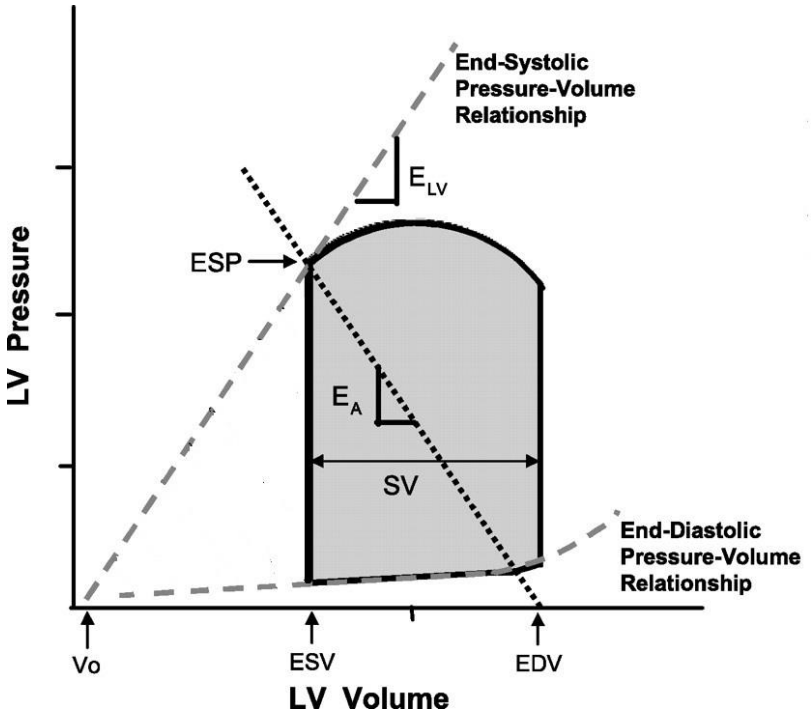


3.6. Левокамерен еластанс (E_{LV}), артериален еластанс (E_A) и вентрикуло-съдово куплиране (E_A/E_{LV})

Като се използват данните от инструменталните изследвания чрез формули могат да се изчислят левокамерният и артериалният еластанс, както и тяхното отношение – вентрикуло-съдово куплиране (фиг. 7). Неинвазивната оценка на индексирания левокамерен еластанс се основава на уравнението E_{LV} = телесистолно налягане/(индексиран телесистолен обем – V_0), като се приема, че V_0е незначителен в сравнение с телесистолния обем. Телесистолният обем е получен директно чрез ехокардиографско измерване, след което е индексиран към телесната повърхност. За изчисляване на артериалния еластанс се използва формулата: E_A= телесистолно

налягане/индексиран ударен обем. Ударният обем може директно да се установи от ехокардиографското изследване, след което се индексира спрямо телесната повърхност. Чен и сътр. установяват, че изчисленото телесистолно налягане (ТСН = 0.9 х брахиално систолично артериално налягане), се доближава до инвазивно измереното (коефициент на корелация 0.75, наклон на регресионна линия 1,01 (P<0.0001) [94]. От тези неинвазивно определени E_A и E_{LV} лесно може да се изчисли тяхното отношение – вентрикуло-съдово куплиране.

Фиг. 7. Крива налягане-обем на лява камера



3.7. Статистически методи

Статистическият анализ на суровите данни беше извършен чрез с програма Software package for statistical analysis (SPSS®), IBM 2009, версия 19 (2010), и Excel (v. 2010).

Използвахме следните статистически методи:

1. Дескриптивен анализ – Използвахме методите на дескриптивната статистика за описание на демографската и клинична характеристика на пациентите, както и за представяне на данните от изследваните параметри с показателите на централната тенденция (средна стойност, ±

стандартно отклонение или стандартна грешка на средната; медиана, минимална и максимална стойност);

2. Тестове за определяне нормалността на разпределението на изследваните показатели (Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk). Тестовете за определяне на вида разпределение бяха използвани за проверка дали данните за определен параметър са с нормално разпределение. Видът разпределение определя и преценката дали ще бъдат използвани параметрични или непараметрични тестове за сравнение на извадки.
3. Параметрични тестове за свързани извадки (T-test на Student) и несвързани извадки (unpaired T-test на Student) – при променливи с нормално разпределение
4. Непараметрични тестове за свързани извадки (Mann-Whitney) и несвързани извадки (Wilcoxon) - при променливи с разпределение, различно от нормалното.
5. Корелационен анализ - Използвахме корелационен анализ – между категорийни признаци (метод на χ - квадрат), между категорийни и количествени признаци (Дисперсионен анализ – ANOVA) и между количествени признаци (корелациионен) за определяне на асоциация между два или повече показателя, какъв е нейният характер, съществува ли причинно-следствена връзка между показателите, съществува ли корелационна зависимост между показателите и клиничната активност. Корелациите бяха оценени чрез коефициента на Pearson (Pearson correlation coefficient, r) при проверка на съществуването на статистически значима зависимост между две количествени променливи с нормално разпределение или чрез коефициента на Spearmen (Spearman rho correlation coefficient, r) – при проверка на съществуването на статистически значима зависимост между две количествени променливи, когато разпределението не е нормално.

Приетото ниво на значимост е $p<0.05$.

Графичните изображения, представящи статистическите данни, са изготвени с Excel и SPSS v.19.

Глава IV. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Демографски характеристики на пациентите

В настоящия дисертационен труд са включени 51 пациента с ХБН в терминален стадий. Преобладаващият брой пациенти провеждат редовна хемодиализа в Клиника по хемодиализа на УМБАЛ «Царица Йоанна» - ИСУЛ, или са били хоспитализирани в Клиника по нефрология към УМБАЛ «Царица Йоанна» - ИСУЛ, както и 2-ма пациента, хоспитализирани в Клиника по гастроентерология към УМБАЛ «Царица Йоанна» - ИСУЛ, за периода м. септември 2015 – м. май 2015 г. Пациентите бяха включени според приетите включващи и изключващи критерии след подписване на Информирано съгласие.

Средната възраст на пациентите беше 57±15 години (между 22 – 84 години) като 20,8% от пациентите са в млада възраст (под 44 г.в.). От тях мъже са 35 лица (68,6%) и жени 16 (31.4%). Индексът на телесна маса при пациентите е BMI 25.90±5 (16.95 - 36.57).

От проведените лабораторни изследвания на пациентите от най-голям интерес за нас бяха стойностите на хемоглобин и креатинин. Средните стойности на хемоглобин в групата пациенти са 102.8 ± 15.86 g/l, а средните стойности на креатинина – 723.85± 216.80 μmol/l.

Всички пациенти провеждаха терапия, която е представена на табл. 4.

Табл. 4. Видове медикаменти, прилагани на включените пациенти с ХБН

Медикамент	Бета-блокер	ACE-инхибитори	Ангиотензин-рецепторни блокери	Калциеви антагонист	Алфа-блокер	Централни алфа-адренергични агонисти	Диуретици	Нитрати	Антиаритмици
Брой пациенти	38	4	2	32	7	22	9	10	1
Процент	74.51	7.84	3.92	62.75	13.73	43.14	17.62	19.61	1.96

Както е видно от табл. 4 , приблизително ¾ от пациентите са на терапия с бета-блокери, а над половината имат към терапията си и калциев антагонист.

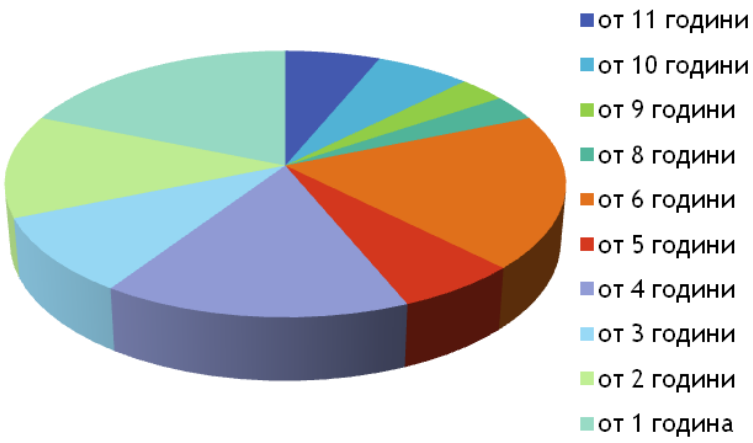
По епидемиологични данни причините за настъпване на ХБН при изследваните пациенти са показани на фигура 8.

Фиг. 8. Причини за настъпване на ХБН при изследваните пациенти и съответен брой пациенти.

От фигурата прави впечатление, че освен основната причина хроничен гломерулонефрит (16 болни, 31%), 12 пациента (23.5%) са с неустановена до момента причина за развитие на ХБН. Следващите причини за възникване на ХБН са хипертрофичната нефропатия, хроничен калкулозен пиелонефрит, диабетна нефропатия. Останалите причини – бъбречна поликистоза, грануломатоза на Вегенер, подагрозна нефропатия, интерстициален нефрит – са сравнително редки (под 4%).

Давността на провеждане на хемодиализно лечение поради бъбречното заболяване и съответно ХБН също варират (фиг. 9). Преобладаващата част от пациентите са на диализно лечение над 5 години.

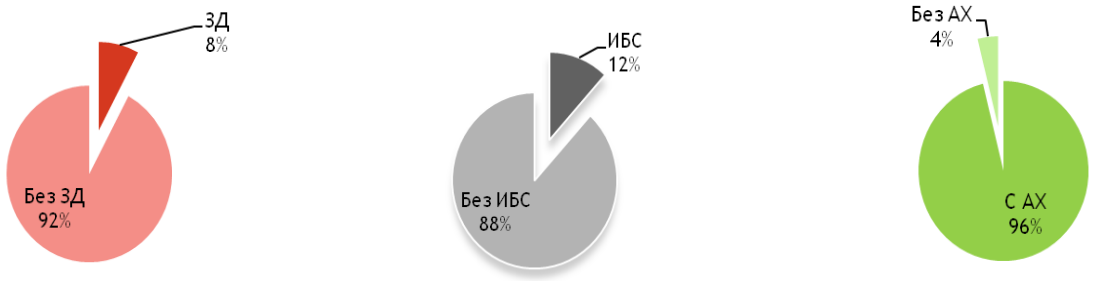
Фиг. 9. Давност на хемодиализното лечение при изследваните пациенти



По отношение на съпътстващата патология, 8% от изследваните пациенти бяха със захарен диабет, 12% - с ИБС и 96% със съпътстваща артериална хипертония. Разпределението е показано на фиг. 10 (А, Б и В).

Фиг. 10. Съпътстваща патология при пациентите с ХБН, провеждащи хемодиализа: А. Наличие на захарен диабет, Б. Наличие на ИБС, В. Наличие на АХ

А Б В

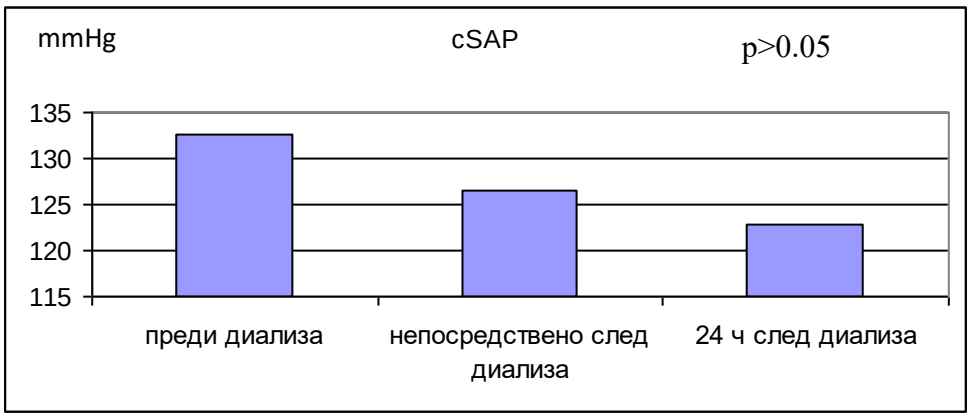


4.2. Резултати, получени от изследване с апарат Mobil-O-Graph PWA

При нашите пациенти с ХБН, провеждащи хемодиализа, изследвахме централно систолно и диастолно АН, сърдечен дебит, сърдечен индекс, периферна съдова резистентност, PWV, Aix@75, АР, за да се установи влиянието на хиперхидратацията и обемната редукция върху хемодинамиката и показателите за съдова ригидност.

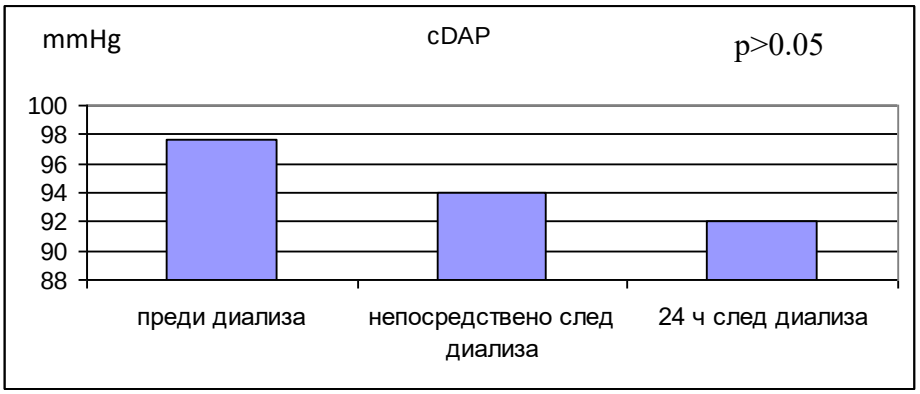
При изследване на централното систолно артериално налягане (cSAP) (фиг. 11), установихме, че стойностите му са най-високи преди извършване на диализа (130.42 ± 23.16 mmHg) като намаляват непосредствено след диализа (126.11±26.89 mmHg) и са най-ниски 24 ч след проведена диализа (122.00±22.58 mmHg), макар и разликите в cSAP при различните измервания да не са сигнификантни.

Фиг. 11. Стойности на централното систолно артериално налягане при пациенти преди диализа, непосредствено след диализа и 24 ч след диализа.



Подобна тенденция установихме и при измерването на централното диастолно артериално налягане (фиг. 12), чиито стойности непосредствено преди диализа бяха 97.69±17.35 mmHg, след диализа 94.00±18.04 mmHg и 24 ч след диализа – съответно 92.04±16.99 mmHg.

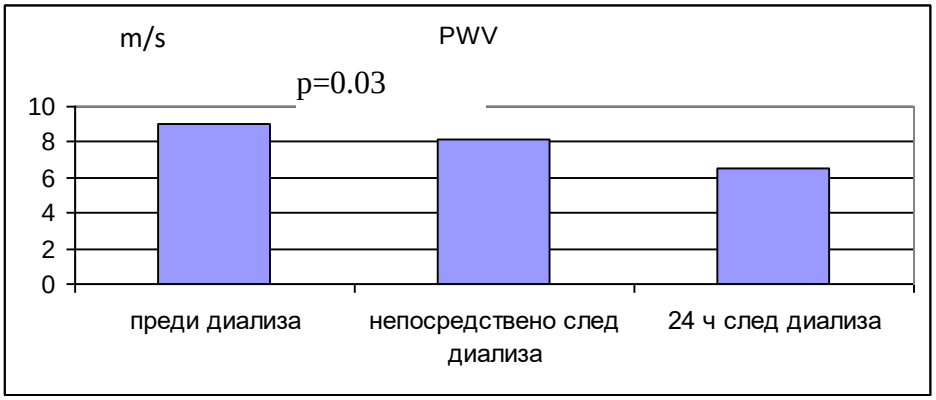
Фиг. 12. Стойности на централното диастолно артериално налягане при пациенти преди диализа, непосредствено след диализа и 24 ч след диализа



От останалите сурогатни показатели за съдова ригидност са изследвани скорост на пулсовата вълна (PWV), аугментационен индекс (AIx), аугментационно налягане (AP).

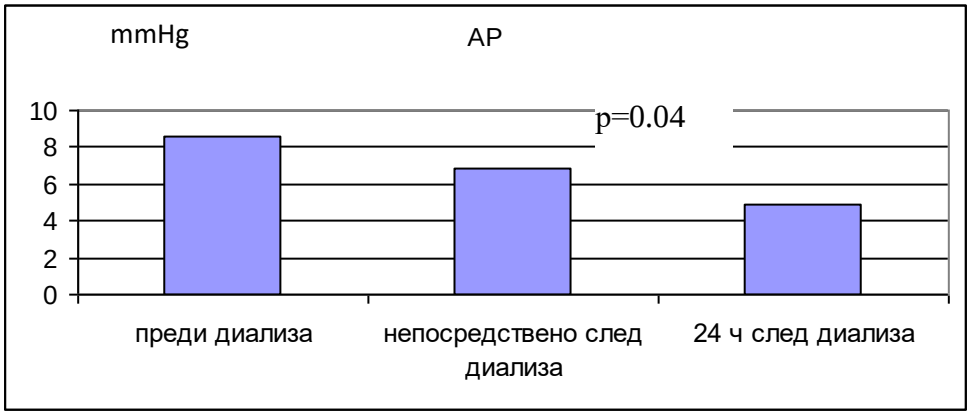
При сравняване скоростта на пулсовата вълна при пациенти с ХБН, провеждащи диализно лечение, установихме сигнификантна разлика между измерените стойности на преди диализа и непосредствено след диализа (p=0.03), като по-висока стойност беше измерена преди диализата (8.95±1.85 m/s срещу 8.09±3.37 m/s). Най-ниска стойност беше измерена на 24-тия час от диализата (6.47±3.61 m/s), но тази разлика не бе определена като сигнификантна (фиг. 13).

Фиг. 13. Скорост на пулсовата вълна при пациенти с ХБН, провеждащи диализно лечение, измерени преди диализа, непосредствено след диализа и на 24-тия час след диализа



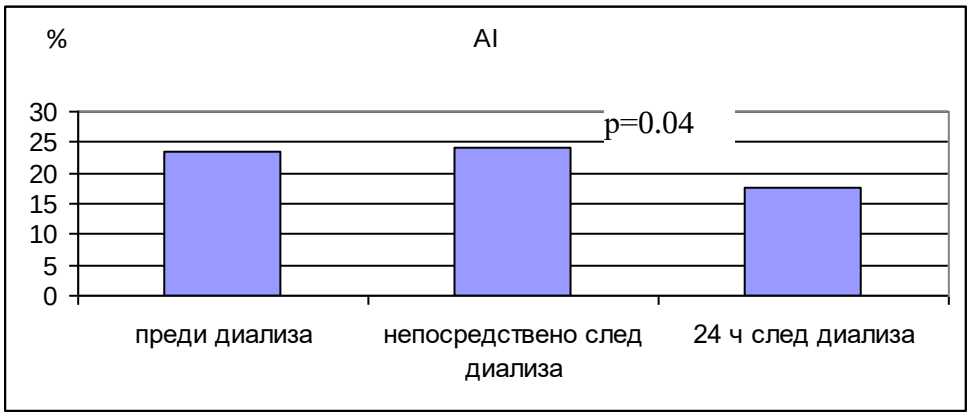
При измерване на AP при пациенти с ХБН, провеждащи диализно лечение, установихме сигнификантна разлика между измерените стойности му непосредствено след диализа (6.88±1.00 mmHg) и на 24-тия час след диализа (4.94±0.90 mmHg) (p=0.04), като най-висока стойност беше измерена преди диализата (8.60±1.11 mmHg) (фиг. 14).

Фиг. 14. Стойности на аугментационното налягане при пациенти с ХБН, провеждащи диализно лечение, измерени преди диализа, непосредствено след диализа и на 24-тия час след диализа



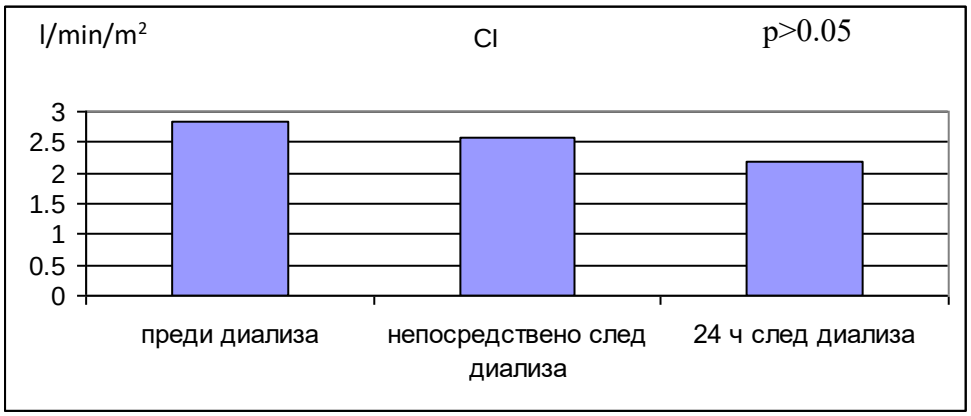
При измерване на Aix@75 при пациенти с ХБН, провеждащи диализно лечение, установихме сигнификантна разлика между измерените стойности непосредствено след диализа (24.21±15.15 %) и на 24-тия час след диализа (17.49±14.38 %) (p=0.04), като преди диализата беше измерена стойност (23.57±1.15.14 %) (фиг. 15).

Фиг. 15. Стойности на Aix@75 при пациенти с ХБН, провеждащи диализно лечение, измерени преди диализа, непосредствено след диализа и на 24-тия час след диализа



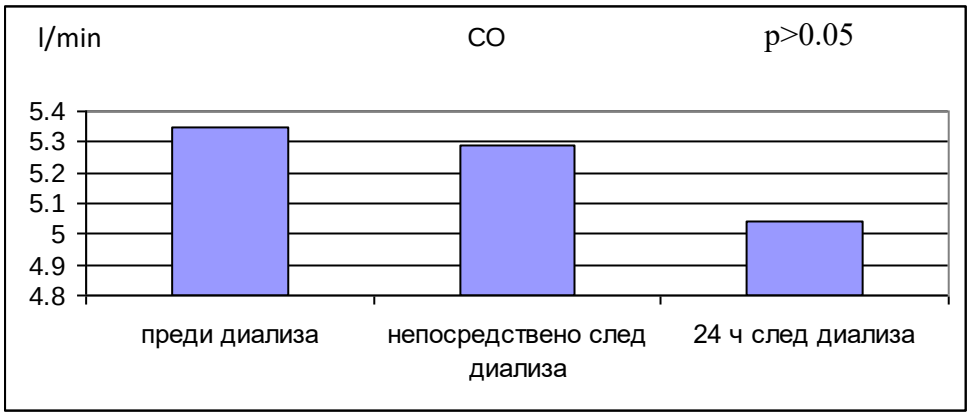
По отношение на сърдечния индекс при пациенти с ХБН, провеждащи хемодиализа, не получихме сигнификантна разлика между трите измервания – непосредствено преди (2.84 ± 0.64 l/min/m^2), веднага след (2.56±1.00 l/min/m^2) и 24 ч след диализата (2.19±1.23 l/min/m^2) (фиг. 16).

Фиг. 16. Сърдечен индекс при пациенти с ХБН, провеждащи хемодиализа, непосредствено преди, веднага след и 24 ч след диализата



При измерване на сърдечния дебит (CI) при пациенти с ХБН, провеждащи хемодиализа, също не получихме сигнификантна разлика между трите измервания – непосредствено преди, веднага след и 24 ч след диализата (фиг. 17). Въпреки липсата на сигнификантност обаче, на фиг. 17 се наблюдава, че сърдечният дебит е най-висок непосредствено преди диализа (5.35±1.11 l/min), след диализа намалява (5.29±0.88 l/min) и намалява най-много на 24-тия час след диализата (5.04±0.97 l/min).

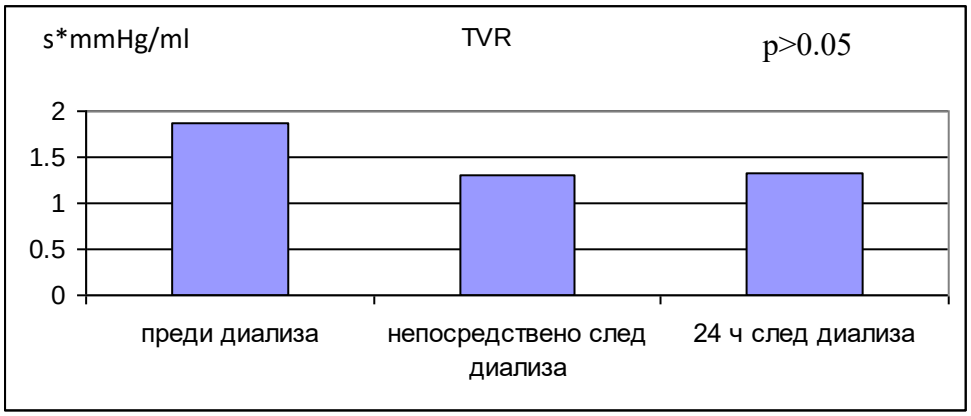
Фиг. 17. Сърдечен дебит (CI) при при пациенти с ХБН, провеждащи хемодиализа, непосредствено преди, веднага след и 24 ч след диализата.



По отношение на периферната съдова резистентност при пациенти с ХБН, провеждащи хемодиализа, не получихме сигнификантна разлика между трите измервания –

непосредствено преди (1.86±0.51 s*mmHg/ml), веднага след (1.30±0.24 s*mmHg/ml) и 24 ч след диализата (1.34±0.23 s*mmHg/ml) (фиг. 18).

Фиг. 18. Периферна съдова резистентност при пациенти с ХБН, провеждащи хемодиализа, непосредствено преди, веднага след и 24 ч след диализата



4.3. Ехокардиографски показатели при пациенти с ХБН на хрониодиализа

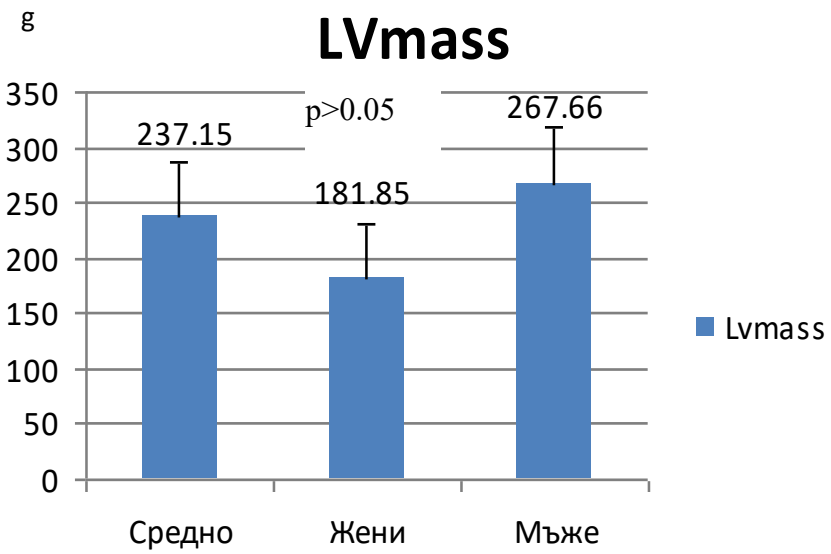
4.3.1. Показатели за ЛК камера

Изследвахме следните показатели за ЛК: размерите на септум и задна стена, левокамерна маса, индексираната и стойност, теледиастолен и телесистолен обем, фракция на изтласкване, Е вълна, А вълна, както и тяхното отношение, времето на децелерация, тъканните скорости Em, El, Am, Al, Sm, Sl, както и отношенията E/Em и E/El.

При провеждане на ехокардографско изследване при болните с ХБН на хрониодиализа установихме, че средната стойност на междукамерната преграда (МКП) бе 13,194±3.16 mm, а по отношение на задна стена на ЛК, измерената средна стойност бе 12,384±2.88 mm.

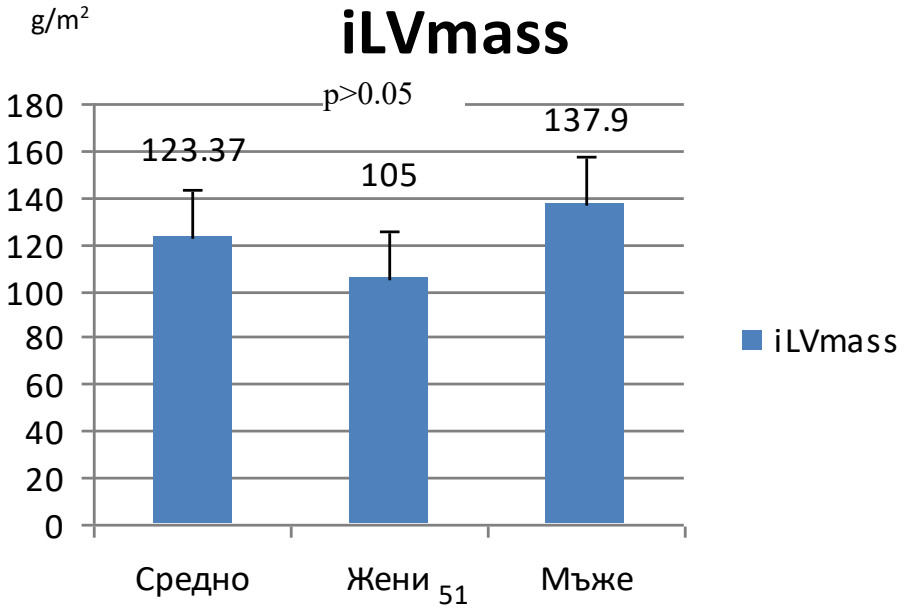
Левокамерната маса при общия пул пациенти с ХБН на хрониодиализа бе 237.15±88.93 g. Допълнително сравнихме и левокамерните маси при пациентите от мъжки пол и съответно тези от женски пол. Получихме по-високи стойности на ЛК маса при мъже, но тази разлика не бе отчетена като сигнификантна, вероятно поради по-малкия брой жени в извадката (фиг. 19).

Фиг. 19. Средни стойности на ЛК маса в общия пул пациенти на хрониодиализа, както и при пациентите от мъжки и женски пол



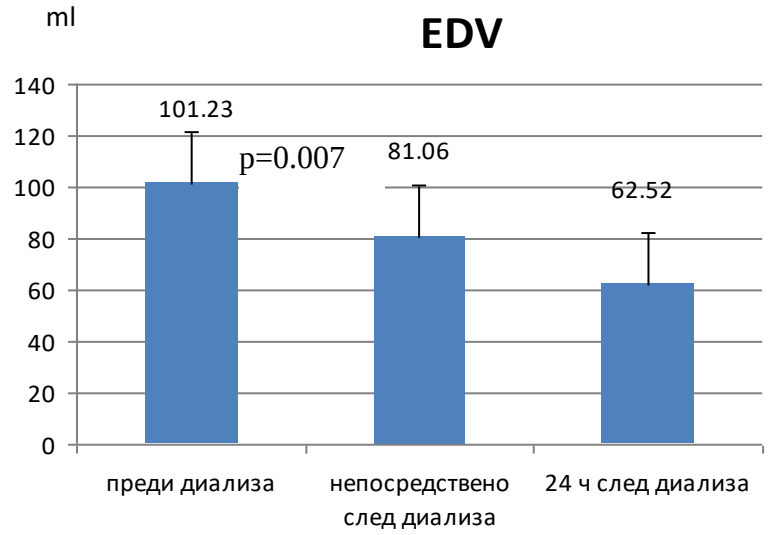
По отношение на индекса на левокамерната маса при общия пул пациенти с ХБН на хрониодиализа бе 127.37±53.13 g/m^2. Допълнително сравнихме и левокамерните маси при пациентите от мъжки пол и съответно тези от женски пол. Получихме по-високи стойности на ЛК маса при мъже, но и този път разликата не достигна сигнификантност, отново вероятно поради по-малкия брой жени в извадката (фиг. 20).

Фиг. 20. Средни стойности на индексираната ЛК маса в общия пул пациенти на хрониодиализа, както и при пациентите от мъжки и женски пол



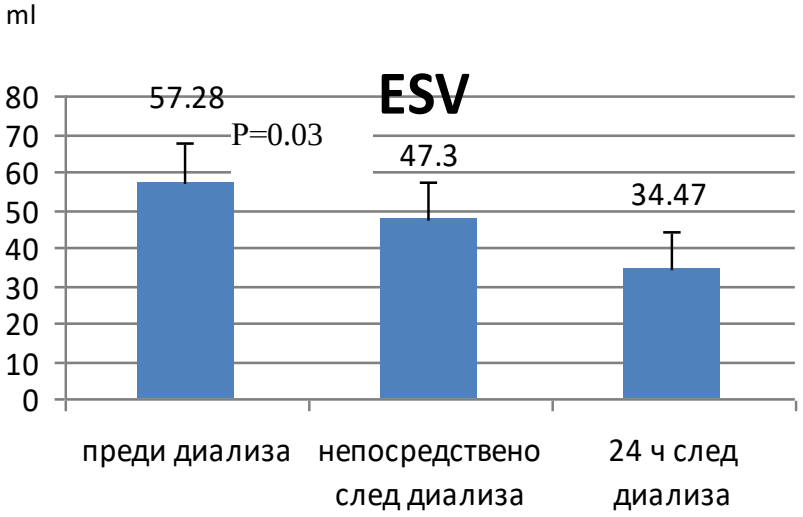
На фигура 21 е представен теледиастолният обем (EDV). Прави впечатление, че стойността му е най-висока непосредствено преди диализата (101.28±10.46 ml), след това намалява (81.06±9.90 ml) и е най-ниска на 24-тия час след диализа (62.52±7.26 ml), като разликата бе оценена като сигнификантна между двете измервания непосредствено преди и след диализа (p=0.007).

Фиг. 21. Теледиастолен обем при болни с краен стадий на ХБН на хрониодиализа непосредствено преди диализата, след диализа и на 24-тия час след диализа



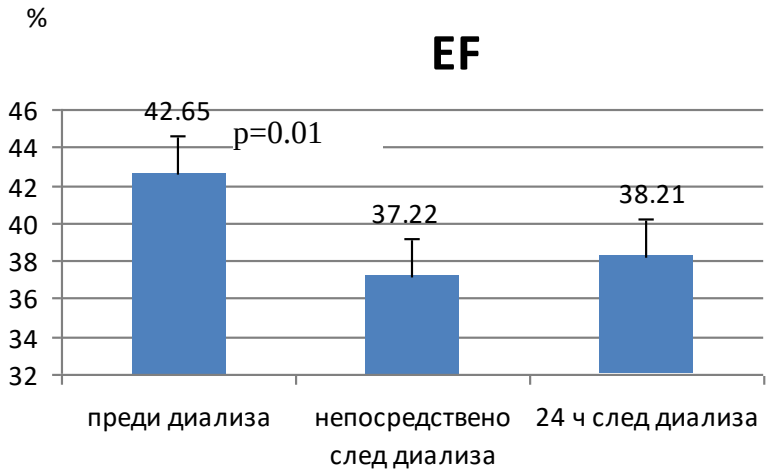
На фигура 22 е представен телесистолният обем (ESV). Подобно на данните за EDV, наблюдавахме, че стойността му е най-висока непосредствено преди диализата (57.28±11.54 ml), след това намалява (47.30±7.86 ml) и е най-ниска на 24-тия час след диализа (34.47±14.35 ml), като разликата бе оценена като сигнификантна между двете измервания непосредствено преди и след диализа (p=0.03).

Фиг. 22. Телесистолен обем при болни с краен стадий на ХБН непосредствено преди диализата, след диализа и на 24-тия час след диализа



По отношение на фракцията на изтласкване, най-високата стойност е непосредствено преди диализата (42.65±15.45 %), след това намалява (37.22±6.60 %) и на 24-тия час след диализа отново показва тенденция за повишаване (38.21±15.35 %), като разликата бе най-осезаема между двете измервания непосредствено преди и след диализа (p=0.01) (Фиг. 23).

Фиг. 23. Фракция на изтласкване при болни с краен стадий на ХБН на хрониодиализа непосредствено преди диализата, след диализа и на 24-тия час след диализа



4.3.2. Оценка на диастолната функция на лява камера чрез PW- Doppler на митралния кръвоток.

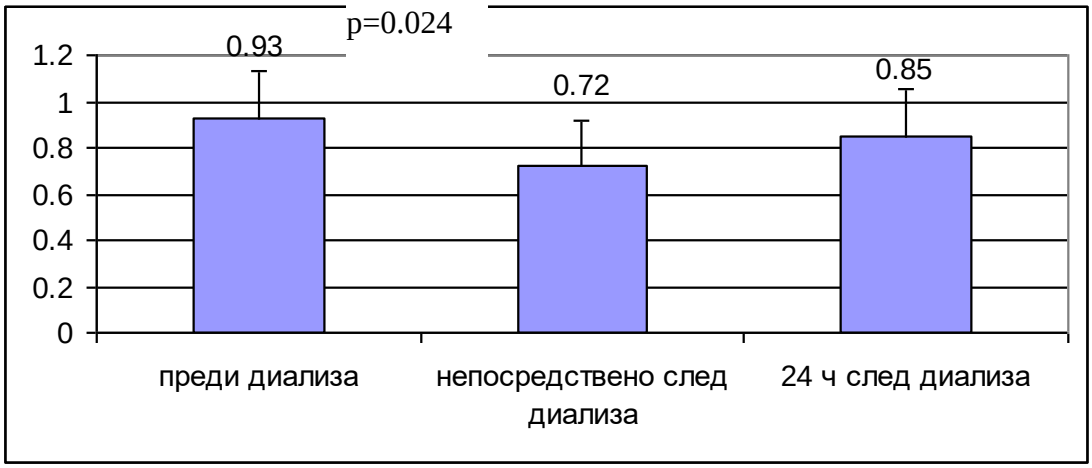
Изследвахме следните показатели, охарактеризиращи ЛК диастолна функция: ранна пикова скорост – Е вълна, късна пикова скорост А вълна, тяхното отношение и времето на децелерация на Е вълната (табл. 5).

Таблица 5. Оценка на диастолната функция на ЛК чрез PW-Doppler на митралния кръвоток

Изследван параметър	Непосредствено преди диализа	Непосредствено след диализа	На 24-ти час след диализа	Ниво на значимост, p
Е- пик, cm/s	111.12 ± 34.93	84.16 ± 42.65	92.44 ± 42.21	<0.001
А- пик, cm/s	95.17 ± 45.43	85.30 ± 49.79	83.53 ± 46.68	0.004
Е/А	0.93 ± 0.57	0.72 ± 0.54	0.85 ± 0.66	0.02
Децелерация, ms	204.25 ± 66.87	191.35 ± 98.47	208.11 ± 82.59	NS

От таблицата се забелязва, че стойностите на показателите на митралния кръвоток намаляват при измерването им непосредствено след диализа. След което отново се увеличават, като това единствено не е валидно за А вълната, която намалява. Промените в стойностите при отделните измервания достигат сигнификантност с изключение на времето на децелерация. Данните са представени и на фиг. 24.

Фиг. 24. Е/А при болни с краен стадий на ХБН на хрониодиализа непосредствено преди диализата, след диализа и на 24-тия час след диализа



4.3.3. Тъканна Doppler ехокардиография на медиалния митрален анулус

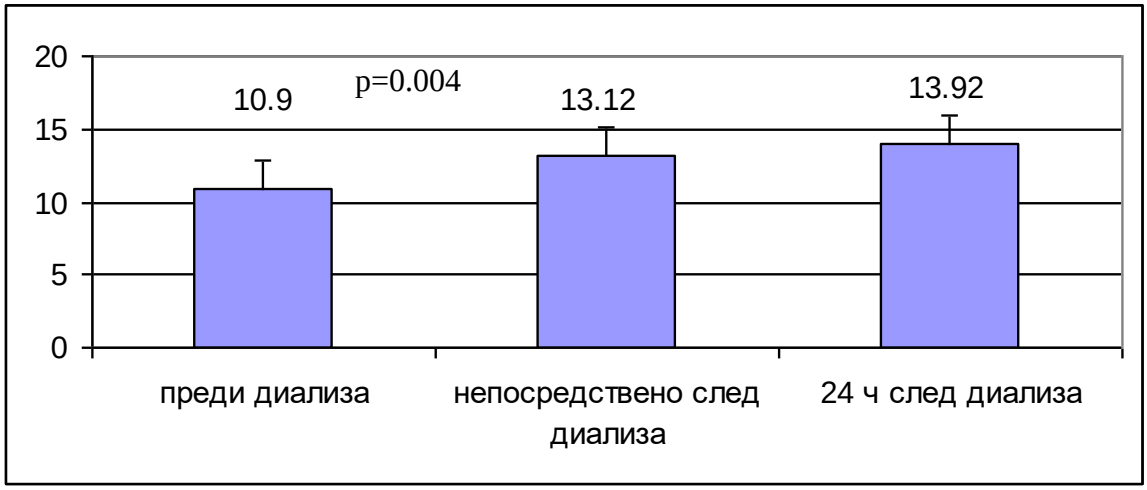
При изследване на тъканните скорости на медиалния клапен анулус установихме понижения на стойностите им при измерването непосредствено след хемодиализа. След което на 24-ти час наблюдавахме дивергенция на стойностите – Sm и Am се понижиха, докато Em се увеличи. Но само промените в стойности на Em достигнаха сигнификантност (табл. 6).

Табл. 6. Тъканна Doppler ехокардиография на медиалния митрален синус

Изследван параметър	Непосредствено преди диализа	Непосредствено след диализа	На 24-ти час след диализа	Ниво на значимост, p
Sm, cm/s	7.62 ± 1.93	7.45 ± 2.93	6.92 ± 2.69	NS
Em, cm/s	7.37 ± 2.17	6.28 ± 2.64	6.35 ± 2.25	0.002
Am, cm/s	8.41 ± 4.11	7.88 ± 4.22	7.37 ± 4.52	NS
E/Em	10.9 ± 4.53	13.12 ± 7.89	13.92 ± 8.11	0.004

На фигура 25 е представено отношението на ранната пикова скорост на митралния кръвоток и ранната диастолна скорост на медиалния митрален анулус (E/Em). Наблюдавахме, че стойността му е най-ниска непосредствено преди диализата (10.9±4.53), след това се увеличава (13.12±7.89) и е най-висока на 24-тия час след диализа (13.92±8.11), като разликата бе оценена като сигнификантна между двете измервания непосредствено преди и след диализа (p=0.004).

Фиг. 25. E/Em при болни с краен стадий на ХБН на хрониодиализа непосредствено преди диализата, след диализа и на 24-тия час след диализа



4.3.4. Тъканна Doppler ехокардиография на латералния митрален анулус

При изследването на доплер показателите на латералния митрален анулус се наблюдава понижението им непосредствено след диализа, като сигнификантна разлика се установява само за систолната Sl. На 24-ти час след хемодиализата стойностите на Sl и El се повишават, а тези на Al се понижават. Но само промените в стойностите на Sl достигат сигнификантност (p=0.04) (табл. 7).

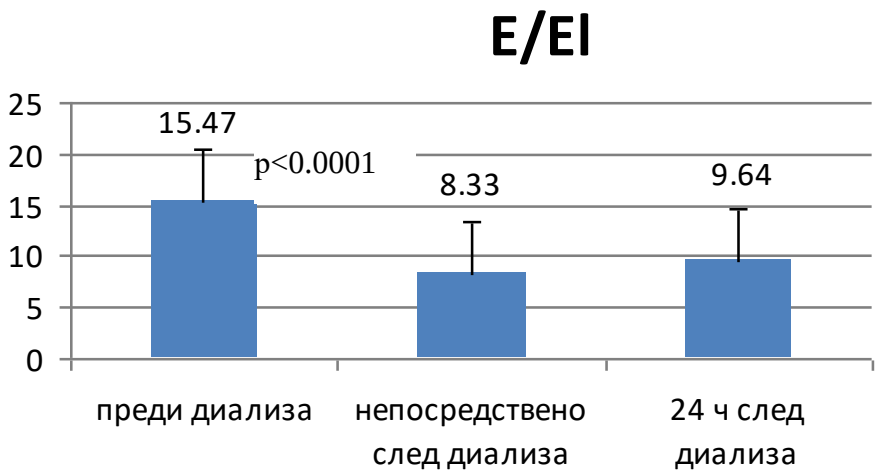
Таблица 7. Средни стойности на тъканни скорости на латералния митрален анулус

Изследван параметър	Непосредствено преди диализа	Непосредствено след диализа	На 24-ти час след диализа	Ниво на значимост, p
Sl, cm/s	9.51 ± 3.28	9.03 ± 4.33	9.22 ± 4.46	0.04
El, cm/s	10.06 ± 3.62	8.95 ± 4.38	9.25 ± 3.97	NS
Al, cm/s	10.4 ± 5.28	10.11 ± 5.80	8.79 ± 5.19	NS
E/El	15.47 ± 7.61	8.33 ± 5.34	9.64 ± 5.30	<0.0001

При стойностите на отношението на ранната пикова скорост на митралния кръвоток и ранната диастолна скорост на латералния митрален анулус (E/El), най-високата

стойност е непосредствено преди диализата (15.47±7.61), след това намалява (8.33±5.34) и на 24-тия час след диализа отново показва тенденция за повишаване (9.64±5.3), като разликата бе най-значима между двете измервания непосредствено преди и след диализа (p<0.0001) (фиг. 26).

Фиг. 26. E/El с краен стадий на ХБН на хрониодиализа непосредствено преди диализата, след диализа и на 24-тия час след диализа



4.3.5. Параметри на ДК

За характеристика на ДК изследвахме: диастолните скорости на трикуспидалния кръвоток, тъканните скорости на латералния трикуспидален анулус, TAPSE. Резултатите са представени на табл. 8.

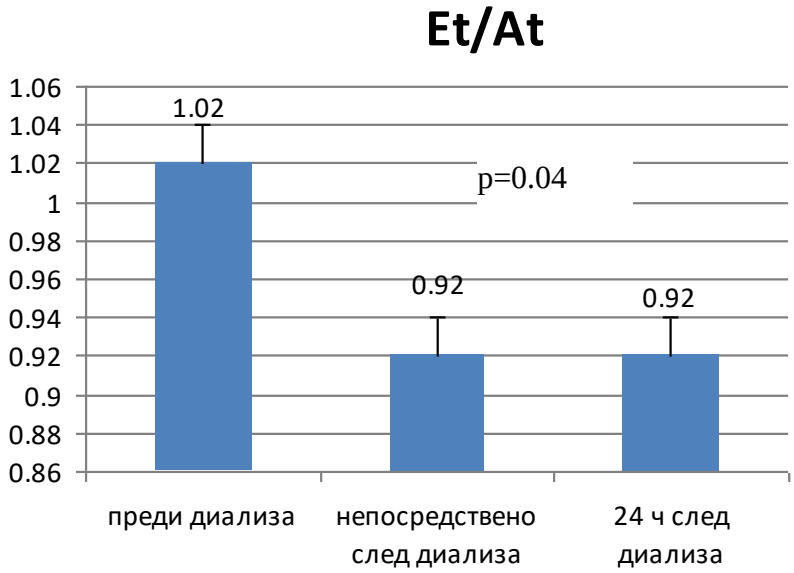
Таблица 8. Средни стойности на пиковите скорости на трикуспидалния кръвоток и тъканните скорости на латерален трикуспидален анулус

Изследван параметър	Непосредствено преди диализа	Непосредствено след диализа	На 24-ти час след диализа	Ниво на значимост, p
Пикови скорости на трикуспидален кръвоток				
Et	69.07 ± 16.58	57.85 ± 22.68	59.70 ± 19.92	0.01* 0.004***
At,	55.59 ± 26.90	49.38 ± 27.99	49.30 ± 25.93	NS
Тъканни скорости на латерален трикуспидален анулус				
Etl,	11.06 ± 3.73	12.75 ± 7.52	12.76 ± 7.30	0.04*
Atl	15.76 ± 7.21	6.54 ± 3.90	6.47 ± 2.24	<0.0001* <0.0001***
Stl	13.66 ± 3.96	9.03 ± 5.21	8.9 ± 2.95	<0.0001* <0.0001***

**Между измерванията непосредствено преди и след диализа*
****Между измерванията непосредствено преди диализа и на 24-тия час след диализа*

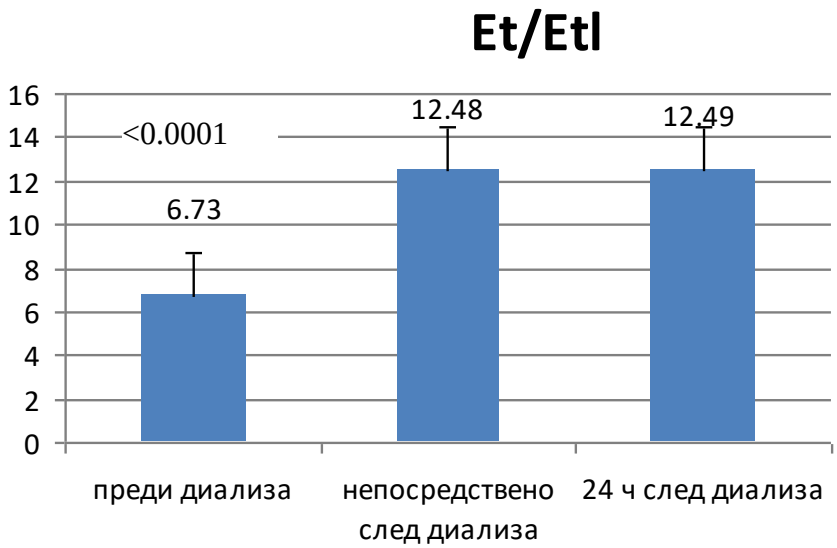
На фиг. 27 е представено отношението между ранната и късната пикова скорост на трикуспидалния кръвоток Et/At. При изследване на този параметър наблюдавахме най-висока стойност непосредствено преди диализа (1.02±0.42), след което намаляват до 0.92±0.03 непосредствено след диализа и на 24-тия час запазват тази средна стойност (0.92±0.08). Разликата между първото измерване и останалите две е сигнификантна (p=0.04).

Фиг. 27. Et/At при болни с краен стадий на ХБН на хрониодиализа непосредствено преди диализата, след диализа и на 24-тия час след диализа



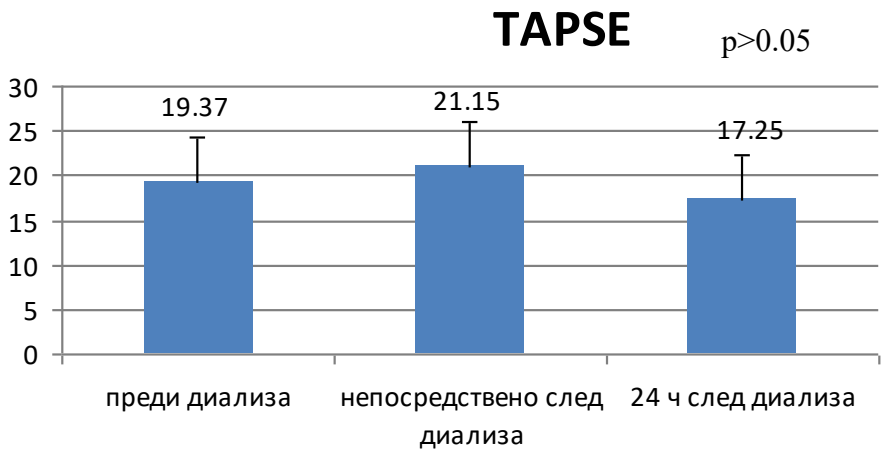
При изследване на отношението на ранната пикова скорост на трикуспидалния кръвоток и ранната диастолна скорост на латералния трикуспидален анулус - Et/Et_l, получихме данни за най-ниска средна стойност непосредствено преди диализа (6.73±2.45) (<0.0001), като след диализа стойността се увеличава (12.48±4.65) и се запазва такава и на 24-ти час след диализата (12.49±5.45) (фиг. 28).

Фиг. 28. Et/Et$_l$ при болни с краен стадий на ХБН на хрониодиализа непосредствено преди диализата, след диализа и на 24-тия час след диализа.



По отношение на систолната екскурзия на равнината на трикуспидалния анулус (TAPSE) стойностите не се различаваха сигнификантно помежду си при трите измервания: преди диализа (19.37±4.34), след диализа (21.15±6.4) и на 24-тия час след диализа (17.25±3.23) (фиг. 29).

Фиг. 29. TAPSE при пациенти с краен стадий на ХБН преди, след и на 24-тия час след диализа



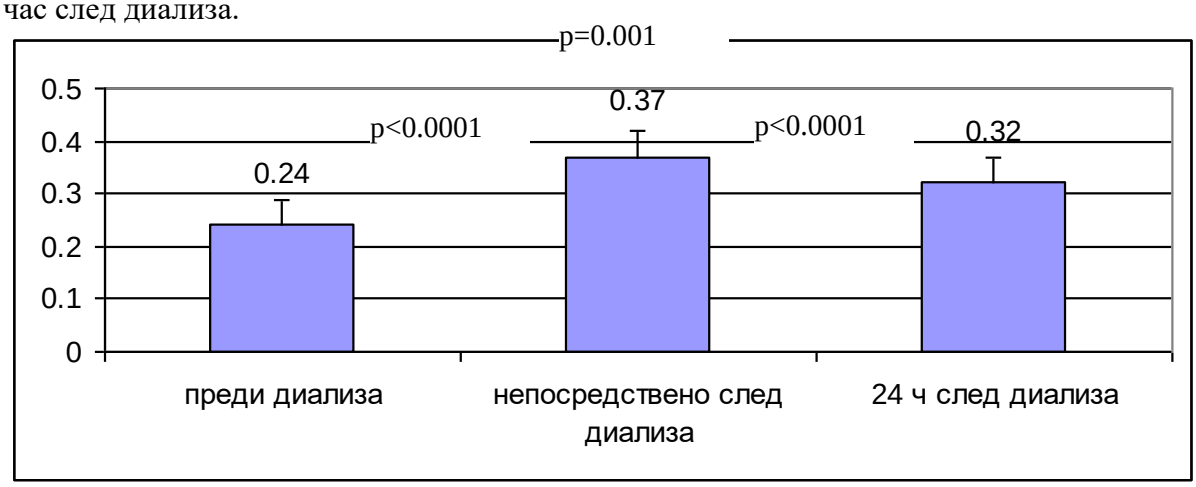
По отношение на размерите на вена кава инфериор, максималния и при инспириум, както и стойностите на индекса на еластичност, данните са представени в табл. 9 и фиг. 30.

Таблица 9. Размер на вена кава инфериор и индекса на еластичност

Изследван параметър	Непосредствено преди диализа	Непосредствено след диализа	На 24-ти час след диализа	Ниво на значимост, p
VCI при инспириум	15.12±3.23	11.23±2.65	12.47±3.67	0.01* 0.010***
VCI максимален p-p	19.66±7.67	17.47±4.56	18±5.34	0.001
VCI distensibility index	0.24±0.08	0.37±0.09	0.32±0.08	<0.0001* <0.0001** 0.001***

**Между измерванията непосредствено преди и след диализа*
***Между измерванията непосредствено след диализа и на 24-тия час след диализа*
****Между измерванията непосредствено преди диализа и на 24-тия час след диализа*

Фиг. 30. VCI индекс при пациенти с ХБН на хрониодиализа преди, след и на 24-тия час след диализа.



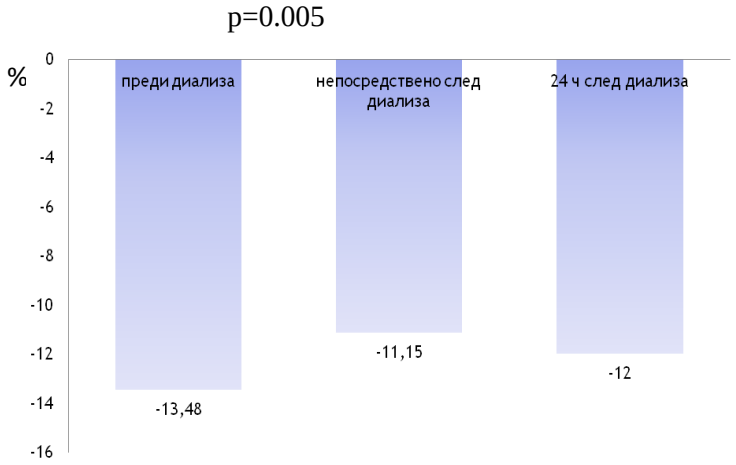
От фигурата е видно, че най-ниската стойност на VC индекс е непосредствено преди диализа, а най-високата – непосредствено след диализа. Към 24-тия час стойностите започват да намаляват. Разликите между трите измервания бяха оценени като сигнификантни (табл. 9).

4.4. Миокардна деформация

За оценка на миокардната деформация изследвахме глобалния лонгитудинален стрейн (GLS) и глобалния циркумферентен стрейн (GCS). При измерването на тези параметри получихме следните резултати:

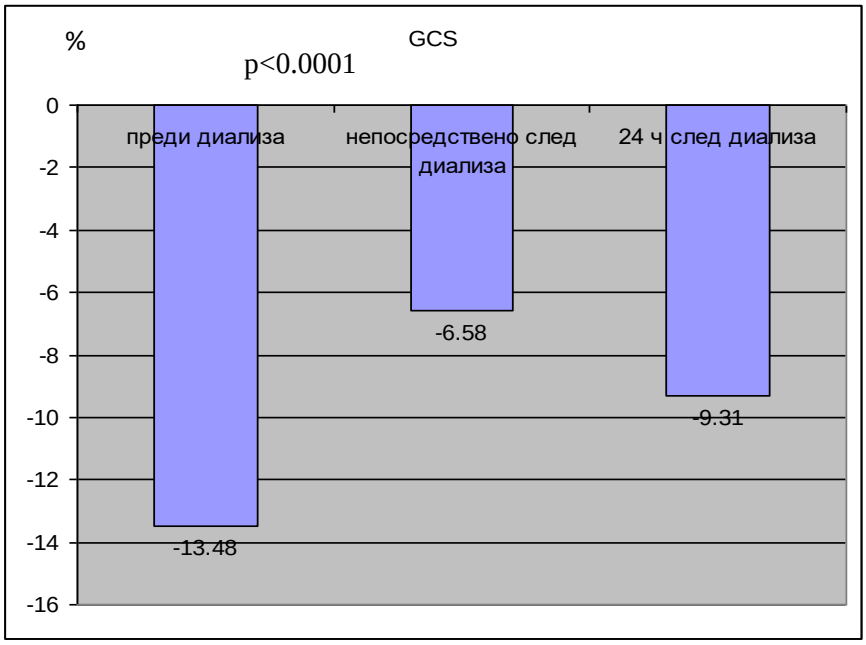
По отношение на GLS стойностите се увеличават след диализа (от – 13.48±5.89 до – 11.15±3.45), след което отново намаляват на 24-тия час след диализата. Разликите между измерванията преди и след диализа бяха отчетени като сигнификантни (p=0.005) (фиг. 31).

Фиг. 31. GLS при пациенти с краен стадий на ХБН на хрониодиализа преди, след и на 24-ти час след диализа



Следващият показател, който изследвахме, беше GCS. На фиг. 32 са представени стойности на GCS преди, след и на 24-тия час след диализа. От фигурата е видно, че най-ниска е стойността непосредствено преди диализа (- 13.48±5.7), след което се увеличава до – 6.58±2.22 ($p<0.0001$) непосредствено след диализа и отново намалява до -9.31±4.3 на 24-тия час след диализа без разликата да достига сигнификантност.

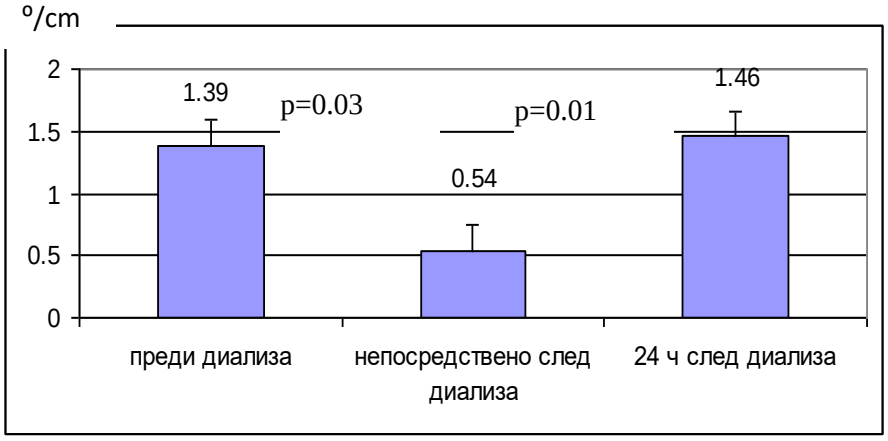
Фиг. 32. GCS при пациенти с краен стадий на ХБН на хрониодиализа преди, след и на 24-ти час след диализа



4.5. Показатели на ротация

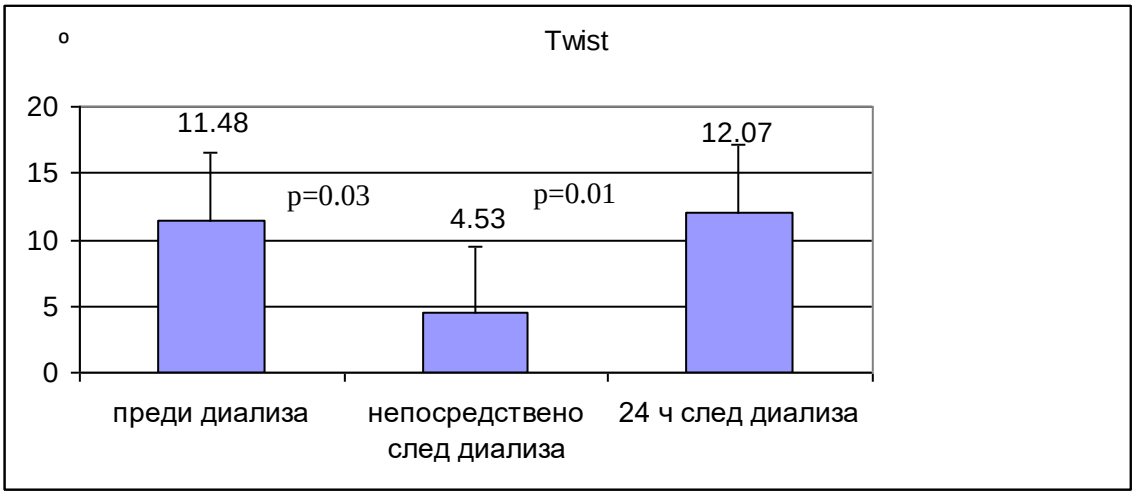
На фиг. 33 е представена динамиката при изчисляването на Torsion. Непосредствено преди диализа стойността му е 1.48±0.34, след диализа е 0.51±0.04 (p=0.03), след което се увеличава до 1.49±0.7 (p=0.01).

Фиг. 33. Torsion при пациенти с ХБН на хрониодиализа непосредствено преди, след диализа и на 24-тия час след диализа.



По отношение на другия показател на ротация Twist наблюдавахме следните зависимости: стойности непосредствено преди диализа 11.3±3.5, които намаляват до 4.9±0.34 (p=0.03) и на 24-тия час са 12.1±3.1 (p=0.01) (фиг. 34).

Фиг. 34. Twist при пациенти на хрониодиализа непосредствено преди, непосредствено след и на 24-тия час след диализа.



4.6. Левокамерен (E_{LV}) и артериален еластанс (E_A), вентрикуло-съдово куплиране (E_A/E_{LV})

След обработка на данните, получени от ехокардиографията и Mobil-O-Graph, с помощта на формулите, представени в главата Материали и Методи, се изчислиха левокамерният и артериалният еластанс, както и тяхното отношение – вентрикуло-съдово куплиране. Получихме следните данни, представени на табл. 10.

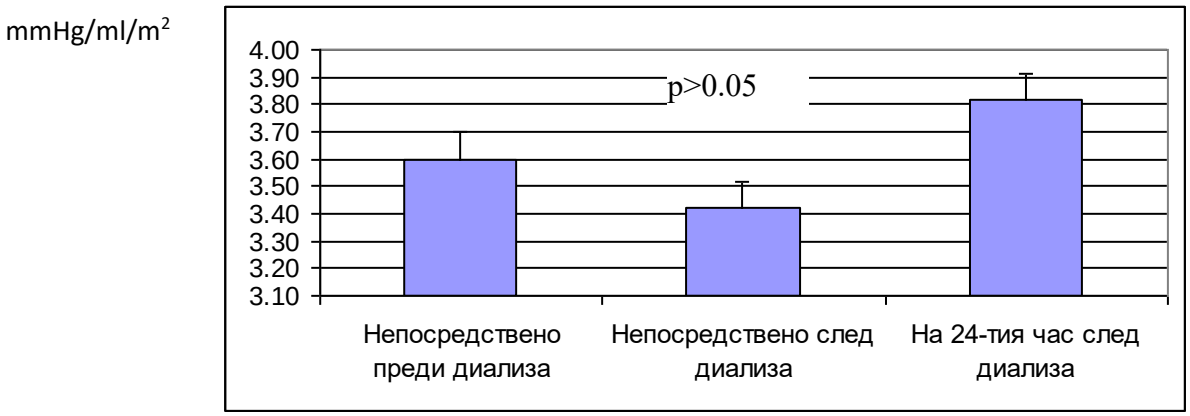
Табл. 10. Получени данни при пациенти, провеждащи хемодиализа – непосредствено преди и след диализа, както и на 24-тия час след диализа.

	Непосредствено преди диализа	Непосредствено след диализа	На 24-ти час след диализа	Ниво на значимост, p
Индексиран левокамерен еластанс	3.60±1.33	3.42±1.12	3.82±1.71	NS
Индексиран артериален еластанс	4.26±1.25	4.47±1.79	4.30±1.72	p=0.06*
Вентрикуло-съдово куплиране	1.34±0.72	1.41±0.59	1.4±1.29	NS

**Разликите са между измерването непосредствено преди и непосредствено след диализа;*

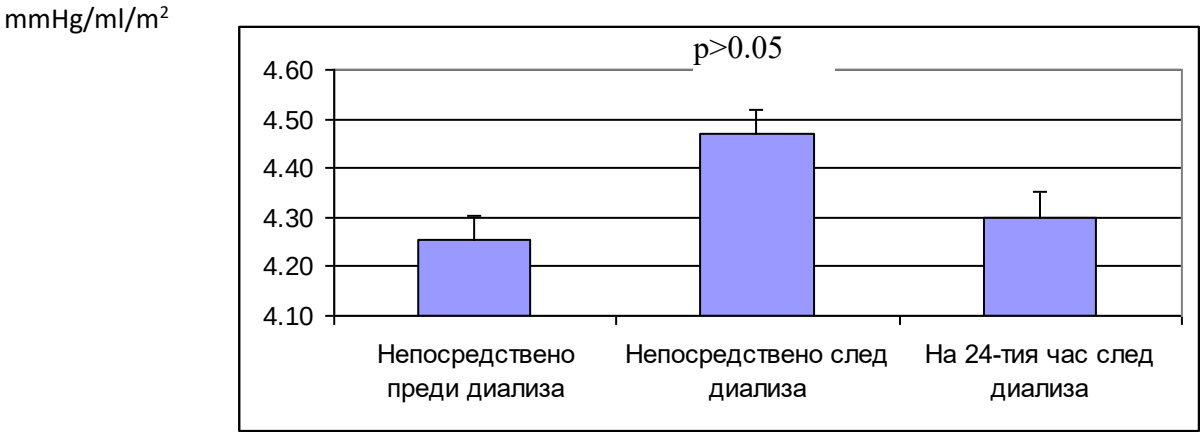
При измерване на E_{LV} наблюдавахме тенденция за увеличение на стойностите на 24-тия час след проведената хемодиализа, но разликите не достигнаха сигнификантност (фиг. 35).

Фиг. 35. Изчислени стойности на E_{LV} при пациенти, провеждащи хемодиализа – непосредствено преди и след диализа, както и на 24-тия час след диализа.



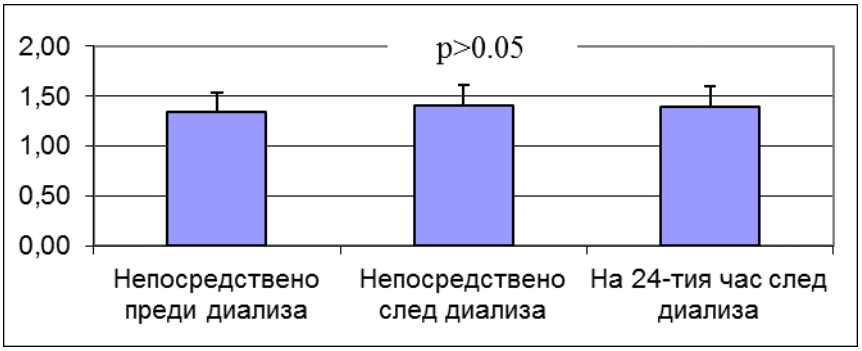
При измерване на E_A наблюдавахме най-високи стойности непосредствено след проведената хемодиализа, но описаните разлики не достигнаха значимост (фиг. 36).

Фиг. 36. Изчислен Ea при пациенти, провеждащи хемодиализа – непосредствено преди и след диализа, както и на 24-тия час след диализа.



При сравняване стойностите на E_A/E_{LV} не намерихме сигнификантни разлики между резултатите преди и непосредствено след диализа, както и на 24-тия час (табл. 10). Данните са представени и на фиг. 37.

Фиг. 37. Получени резултати за E_A/E_{LV} при пациенти, провеждащи хемодиализа – непосредствено преди и след диализа, както и на 24-тия час след диализа.



4.7. Корелационни зависимости между изследваните показатели

4.7.1. Корелационни зависимости на показателите от апарат Mobil-O-Graph

При провеждане на корелационен анализ на данните от апарат Mobil-O-Graph получихме следните резултати (табл. 11, 12 и 13).

Таблица 11. Корелационни зависимости на показателите от апарат Mobil-O-Graph непосредствено преди диализа

Двойка показатели	Коефициент на корелация, r	Ниво на значимост, p
Аугментационно налягане		
AP - TRG	0.335	0.02
Скорост на пулсовата вълна		
PWV - TRG	0.370	0.01
PWV - Et	-0.375	0.01
PWV - Atl	-0.378	0.01
PWV - LAvol	0.322	0.04
PWV - iLAvol	0.333	0.02

От табл. 11 е видно, че установените асоциации за аугментационно налягане и скорост на пулсовата вълна са слаби по сила. Не са установени сигнификантни корелации за аугментационен индекс и периферната съдова резистентност, както и за други параметри.

Таблица 12. Корелационни зависимости на показателите от апарат Mobil-O-Graph непосредствено след диализа

Двойка показатели	Коефициент на корелация, r	Ниво на значимост, p
Аугментационно налягане		
AP- Etl	0.371	0.01
AP - EF	0.310	0.04
Периферна съдова резистентност		
PVR - E	0.317	0.04
PVR - TAPSE	0.324	0.04

При проведения анализ за измерването на показателите непосредствено след диализа не се установиха сигнификантни зависимости при изследването непосредствено след хемодиализа за скорост на пулсовата вълна и аугментационния индекс. Установиха се слаби асоциации за аугментационното налягане и периферната съдова резистентност (табл. 12). Не се наблюдаваха сигнификантни корелации с други параметри

Таблица 13. Корелационни зависимости на показателите от апарат Mobil-O-Graph на 24-ти час след диализа

Двойка показатели	Коефициент на корелация, r	Ниво на значимост, p
Аугментационен индекс		
AIx - Em	0.373	0.03
AIx - Am	0.459	0.008
AIx – Sm	0.402	0.02
AIx – El	0.459	0.008
AIx - Sl	0.403	0.02
AIx – Et/Etl	0.386	0.02
Аугментационно налягане		
AP - RV	-0.380	0.03
AP - Tdec	0.359	0.04
AP - Am	0.353	0.04
AP - EF	0.396	0.03
Скорост на пулсовата вълна		
PWV - LAdim	0.580	0.001
PWV - E	0.555	0.001
PWV - A	0.533	0.002
PWV – E/A	0.356	0.04
PWV - Tdec	0.622	<0.0001
PWV - Sm	0.357	0.04
PWV - TRG	0.506	0.003
PWV - TAPSE	0.527	0.002
PWV - Et	0.368	0.03
PWV - At	0.379	0.03
PWV – Et/At	0.446	0.01
PWV – Et/Etl	0.360	0.04
PWV - Atl	0.495	0.004
PWV - EF	0.557	0.002

При анализ на данните на 24-ти час след диализа не се установиха сигнификантни зависимости за периферната съдова резистентност. Наблюдаваните асоциации за AP и AIx са слаби по сила (табл. 13). Относно скоростта на пулсовата вълна умерени по сила асоциации се установиха с левопредсърдния диаметър, ранната и късната скорости на митралния кръвоток, времето на децелерация, трикуспидалния регургитационен градиент, TAPSE и фракцията на изтласкване. Останалите зависимости са слаби по сила.

4.7.2. Корелационни зависимости на показателите за миокардна деформация и ротация

4.7.2.1. Миокардна деформация

При извършения корелационен анализ на глобалния лонгитудинален стрейн, параметрите от стандартното ехокардиографско изследване и данните получени от изследване с апарат Mobil-O-Graph непосредствено преди хемодиализа, получихме следните зависимости, представени в табл. 14. Показани са само значимите корелации между изследваните показатели.

Табл. 14. Асоциации между GLS, ехокардиографски показатели и данни от Mobil-O-Graph непосредствено преди хемодиализа

Двойка показатели	Коефициент на корелация, r	Ниво на значимост, p
GLS – TAPSE	-0.354	0.01
GLS - AP	-0.329	0.03
GLS - EF	- 0.506	<0.0001
GLS - GCS	1.000	<0.0001
GLS - ESV	0.371	0.01
GLS - Em	-0.363	0.01
GLS - El	-0.434	0.003
GLS - Al	-0.306	0.03
GLS - Sl	-0.509	<0.0001
GLS – E/Em	0.310	0.03
GLS - LA dimen	0.549	<0.0001
GLS - Et/At	-0.591	<0.0001

От таблицата е видно, че съществуват корелационни зависимости между глобалния лонгитудинален стрейн и фракцията на изтласкване, систолната скорост на латералния анулус, лявопредсърдния размер и отношението между ранната и късната вълна на трикуспидалния кръвоток, като само асоциацията с левопредсърдния обем е правопропорционална. Отчетена е и много силна връзка с глобалния циркумферентен стрейн. Останалите връзки са слаби.

При изследването на корелационните зависимости на GLS със същите параметри непосредствено след хемодиализа се установиха следните по сила връзки. Като в таблицата не са включени несигнификантните асоциации (табл. 15).

Табл. 15. Асоциации между GLS, ехокардиографски показатели и данни от Mobil-O-Graph непосредствено след хемодиализа

Двойка показатели	Коефициент на корелация, r	Ниво на значимост, p
GLS – TAPSE	- 0.453	0.001
GLS - AP	-0.445	0.003
GLS - EF	-0.807	<0.0001
GLS – E	-0.286	0.04
GLS – A	-0.424	0.003
GLS – E/A	-0.531	<0.0001
GLS - Tdec	-0.449	0.001
GLS - El	-0.405	0.004
GLS – Em	-0.381	0.008
GLS – Am	-0.351	0.01
GLS - Al	-0.397	0.005
GLS - Sl	-0.430	0.002
GLS - At	-0.293	0.04
GLS – Et/At	-0.331	0.02
GLS – Et/Etl	-0.352	0.01

Непосредствено след хемодиализа глобалния лонгитудинален стрейн корелира с фракцията на изтласкване, като коефициентът на корелация показва силна асоциация. Умерена по сила е асоциацията с отношението на ранната и късната скорост на митралния кръвоток, но отношението е с (-) знак. Останалите зависимости са със слаба по сила асоциация (табл. 15).

На 24-ти час след хемодиализа корелационните зависимости на глобалния лонгитудинален стрейн с показателите от ехокардиографското изследване и данните от изследването с апарат Mobil-O-Graph са представени в табл. 16. Отчетени са само значимите асоциации.

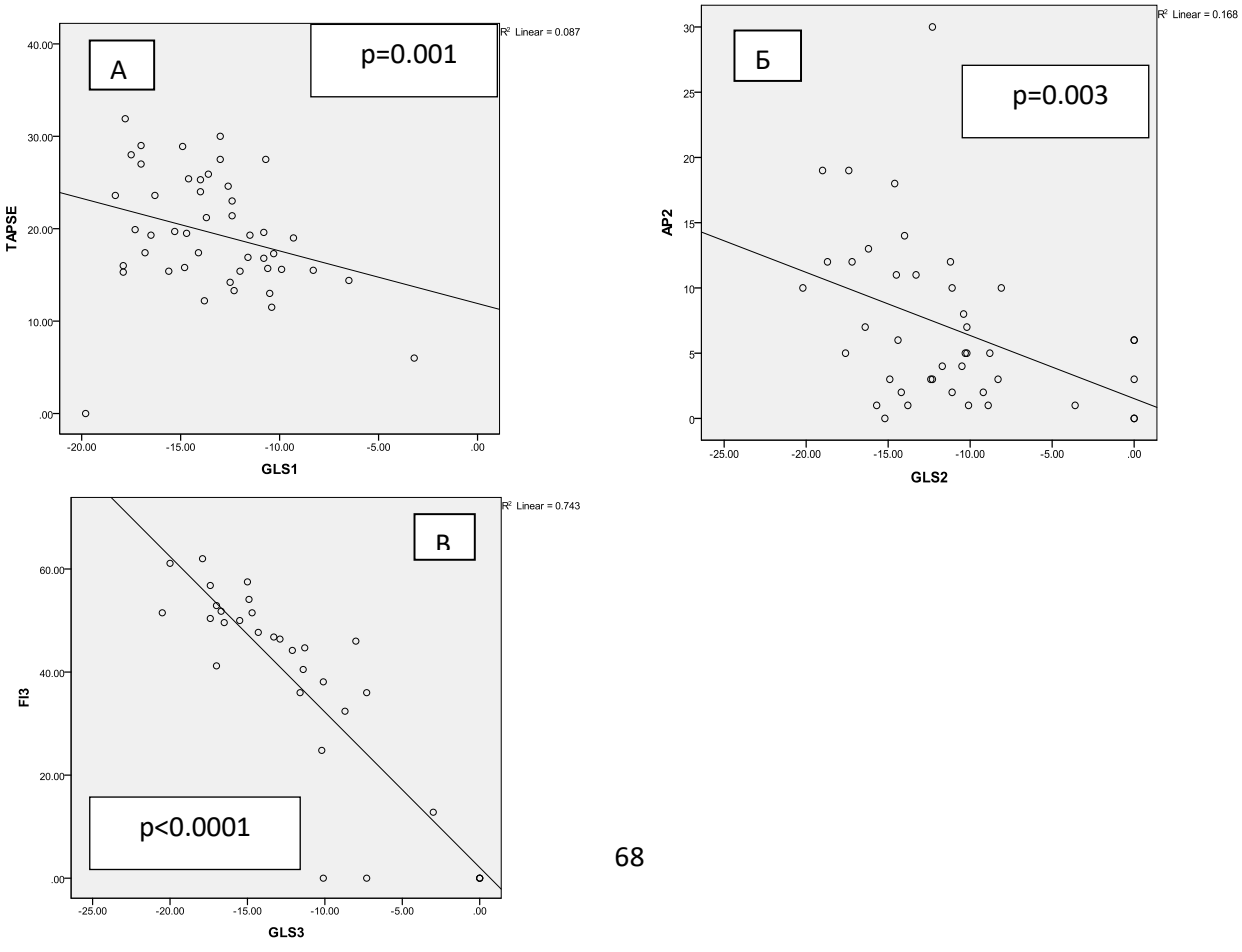
На 24-ти час персистира силна връзка на GLS с фракцията на изтласкване, която е обратно пропорционална (табл. 16). Умерени по сила асоциации се установяват с AP, глобалния циркумферентен стрейн и систолната скорост на медиалния анулус. Останалите асоциации са слаби по сила.

Табл. 16. Асоциации между GLS, ехокардиографски показатели и данни от Mobil-O-Graph на 24-ти част след хемодиализа

Двойка показатели	Коефициент на корелация, r	Ниво на значимост, p
GLS – TAPSE	- 0.356	0.04
GLS - AP	- 0.541	0.003
GLS - FI	- 0.879	<0.0001
GLS - GCS	0.613	0.02
GLS - AIx	-0.389	0.03
GLS - CIx	-0.449	0.01
GLS – E/A	-0.475	0.007
GLS - Tdec	-0.363	0.04
GLS - Em	-0.411	0.02
GLS - Am	-0.405	0.02
GLS - Sm	-0.517	0.003
GLS - El	-0.414	0.02
GLS - Al	-0.389	0.03
GLS - Sl	-0.449	0.01
GLS – Et/At	-0.423	0.01

На следващите фигури са представени по-изразените по сила корелация при отделните измервания.

Фиг. 38. Корелационна зависимост между GLS и TAPSE посредствено преди диализа (А), GLS и АР непосредствено след диализа (Б), GLS и ФИ на 24-тия час след диализа (В).



При извършения корелационен анализ на глобалния циркумферентен стрейн, параметрите от стандартното ехокардиографско изследване и данните получени от изследване с апарат Mobil-O-Graph непосредствено преди хемодиализа, получихме следните зависимости, представени в табл. 17. Показани са само значимите корелации между изследваните показатели.

Табл. 17. Асоциации между GCS, ехокардиографски показатели и данни от Mobil-O-Graph непосредствено преди хемодиализа

Двойка показатели	Коефициент на корелация, r	Ниво на значимост, p
GCS – AP	-0.329	0.03
GCS - Em	-0.363	0.01
GCS - El	-0.434	0.003
GCS - Al	-0.306	0.03
GCS - Sl	-0.509	<0.0001
GCS – E/Em	0.310	0.03
GCS - EF	-0.506	<0.0001
GCS - ESV	0.302	0.03
GCS - LAdim	0.549	<0.0001
GCS – TAPSE	-0.354	0.01
GCS – Et/At	-0.591	<0.0001

При изследване на корелационните зависимости при измерванията непосредствено преди диализа (табл. 17) установихме умерени по сила асоциации на GCS със систолната скорост на латералния митрален анулус, фракцията на изтласкване, левопредсърдния диаметър и отношението на ранната и късната пикови скорости на трикуспидалния кръвоток, като само асоциацията с левопредсърдния диаметър е правопропорционална. Останалите корелации са слаби по сила. Не са установени значими асоциации с други параметри.

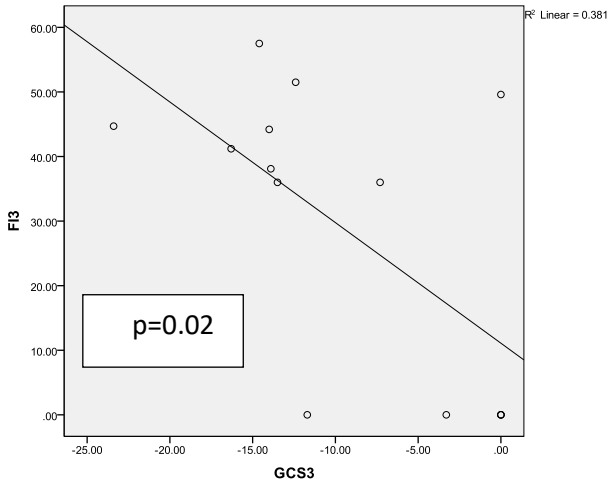
При проведения корелационен анализ непосредствено след хемодиализа между GCS, ехокардиографски показатели и данни от Mobil-O-Graph се установи единствено слаба по сила асоциация с трикуспидалния регургитационен градиент (r= -0.338, p=0.03). Не наблюдавахме значими корелации с други параметри.

Табл. 18. Асоциации между GCS, ехокардиографски показатели и данни от Mobil-O-Graph на 24-тия час сллед хемодиализата хемодиализа

Двойка показатели	Коефициент на корелация, r	Ниво на значимост, p
GCS – CIx	-0.604	0.03
GCS - EF	-0.598	0.02
GCS – GLS	0.613	0.02
GCS - Al	-0.586	0.02
GCS – Et/At	-0.676	0.008
GCS – Stl	-0.631	0.01
GCS - Etl	-0.613	0.02

При изследване на корелационните зависимости при измерванията на 24-ти час след хемодиализа (табл. 18) установихме умерени по сила асоциации на GCS със сърдечния индекс, фракцията на изтласкване (фиг. 39), глобалния лонгитудинален стрейн, късната диастолна скорост на латералния митрален анулус, отношението между ранната и късната пикови скорости на трикуспидалния кръвоток, систолната и ранната диастолна скорости на латералния трикуспидален анулус, като само асоциацията с GLS е правопропорционална. Не са установени значими корелации с други параметри.

Фиг. 39. Корелационна зависимост между GCS и фракцията на изтласкване на 24-тия час след хемодиализа



4.7.2.2. Ротация

При изследване на показателите за ротация установихме следните корелационни зависимости (табл. 19 – 21).

Таблица 19. Корелационни зависимости на показателите Twist и Torsion непосредствено преди хемодиализа

Двойка показатели	Коефициент на корелация, r (Pearson)	Ниво на значимост, p
Twist - EF	0.552	0.01
Torsion - GCS	-0.509	0.02
Torsion - GLS	-0.509	0.02
Torsion - EF	-0.657	0.002
Torsion – AIx	-0.547	0.01

При изследването на корелационните зависимости установихме умерена по сила асоциация на twist с фракцията на изтласкване. Умерени по сила асоциации бяха установени на torsion с фракцията на изтласкване, GCS, GLS, AIx. С останалите показатели не бяха намерени сигнификантни зависимости (табл. 19).

Таблица 20. Корелационни зависимости на показателите Twist и Torsion непосредствено след хемодиализа

Двойка показатели	Коефициент на корелация, r (Pearson)	Ниво на значимост, p
Twist - EDV	0.319	0.04
Twist – GCS	-0.824	<0.0001
Twist – Em	0.389	0.01
Twist – Sm	0.394	0.01
Twist - TAPSE	0.520	0.001
Twist - Et	0.322	0.04
Twist – Et/Etl	0.341	0.03
Torsion – GCS	-0.815	<0.0001
Torsion - EF	0.312	0.05
Torsion - EDV	0.315	0.04
Torsion – Em	0.389	0.01
Torsion – Sm	0.380	0.01
Torsion – TAPSE	0.520	0.001
Torsion - Et	0.327	0.04
Torsion – Et/Etl	0.332	0.03

При корелиране на показателите на ротация при измерването непосредствено след хемодиализа установихме следните зависимости. Twist се асоциира с GCS, като връзката е силна и обратно пропорционална, установява се и умерена по сила асоциация с TAPSE. При изследването на Torsion отново се установи силна асоциация с GCS и умерена такава с TAPSE. Останалите корелации представени в таблицата са със слаби асоциации (табл. 20). Не са установени асоциации на показателите за ротация с други параметри.

Таблица 21. Корелационни зависимости на показателите Twist и Torsion на 24-ти час след хемодиализа

Двойка показатели	Коефициент на корелация, r (Pearson)	Ниво на значимост, p
Torsion – Et/Etl	0.622	0.03
Torsion - Tdec	0.616	0.03
Torsion - EDV	0.577	0.05
Torsion - TRG	0.577	0.04
Torsion - TAPSE	0.729	0.007
Twist - TAPSE	0.613	0.03
Twist – Et/Etl	0.671	0.01
Twist - Tdec	0.606	0.03
Twist - EDV	0.577	0.05

На 24-ти час след хемодиализа се запазва умерената по сила асоциация на Twist и на Torsion с TAPSE (табл. 21). Наблюдават се умерени по сила корелации на Twist с теледиастолния обем, времето на децелерация, трикуспидалния регургитационен градиент и отношението на ранната пикова скорост на трикуспидалния кръвоток и ранната диастолна скорост на латералния трикуспидален анулус. При Torsion се установяват също умерени по сила асоциации с теледиастолния обем, времето на децелерация и отношението на ранната пикова скорост на трикуспидалния кръвоток и ранната диастолна скорост на латералния трикуспидален анулус (табл. 21). Не се установяват значими корелации с други показатели.

4.7.3. Корелационни зависимости на телесистолния левокамерен и артериален еластанс, вентрикуло-съдовото куплиране непосредствено преди и след диализа, както и на 24-ти час

Корелационните зависимости на телесистолния левокамерен и артериален еластанс, вентрикуло-съдовото куплиране непосредствено преди и след диализа, както и на 24-ти час са представени на таблици 22, 23 и 24.

Табл. 22. Корелационни зависимости на левокамерния еластанс, артериалния еластанс и тяхното отношение – вентрикуло-съдово куплиране непосредствено преди хемодиализа

Двойка показатели	Коефициент на корелация, r (Pearson)	Ниво на значимост, p
Телесистолен левокамерен еластанс		
Elv - cSAP	0.353	0.04
Elv – cDAP	0.406	0.01
Elv – E/El	-0.348	0.04
Elv – Et/At	0.463	0.006
Elv – GLS	-0.658	<0.0001
Elv – GCS	-0.658	<0.0001
Elv –VCIdix	0.386	0.02
Elv – EF	0.665	<0.0001
Elv – EDV	-0.719	<0.0001
Elv – RVdim	-0.465	0.008
Elv – LAdim	-0.545	0.001
Elv – Ea	0.428	0.01
Артериален еластанс		
Ea - cDAP	0.345	0.04
Ea - EDV	-0.418	0.01
Ea - CO	0.376	0.02
Ea - Torsion	-0.674	0.006
Ea - Twist	-0.701	0.004
Ea - TAPSE	-0.351	0.04
Ea – Et/At	0.360	0.03
Ea – Elv	0.428	0.01
Вентрикуло-съдово куплиране		
Ea/Elv – E/El	0.581	<0.0001
Ea/Elv – Et/At	-0.478	0.004
Ea/Elv – Sl	-0.344	0.04
Ea/Elv – GLS	0.832	<0.0001
Ea/Elv – GCS	0.832	<0.0001
Ea/Elv - Torsion	-0.633	0.01
Ea/Elv - Twist	-0.712	0.003
Ea/Elv – VCIdix	-0.439	0.01
Ea/Elv - EF	-0.901	<0.0001
Ea/Elv – RVdim	0.723	<0.0001
Ea/Elv – LAdim	0.382	0.02
Ea/Elv – Em	-0.344	0.04
Ea/Elv – Sm	-0.398	0.02
Ea/Elv – Al	-0.344	0.04
Ea/Elv – TAPSE	-0.353	0.04

При останалите двойки параметри не са наблюдавани корелационни зависимости ($p>0.05$). От таблицата е видно, че най-силна е зависимостта на ЛК еластанс с

глобалния лонгитудинален стрейн, глобалния циркумферентен стрейн, ФИ, левопредсърдния размер и теледиастолния размер на ЛК. Тези асоциации са оценени като умерени по сила, останалите описани в таблицата са слаби. За артериалния еластанс умерена по сила връзка се установява с показателите за ротация, а с останалите показатели връзката е слаба. За вентрикуло-съдовото куплиране силна зависимост се установява с показателите за миокардна деформация и ФИ, умерена зависимост с показателите на ротация, деснокамерния размер и отношението E/El. Останалите асоциации представени в таблицата са слаби по сила. На фигурите са представени тези от тях с най-изразена асоциация (Фиг. 40).

Фиг. 40. Корелационна зависимост на левокамерен еластанс, артериален еластанс и вентрикуло-съдово куплиране непосредствено преди хемодиализа

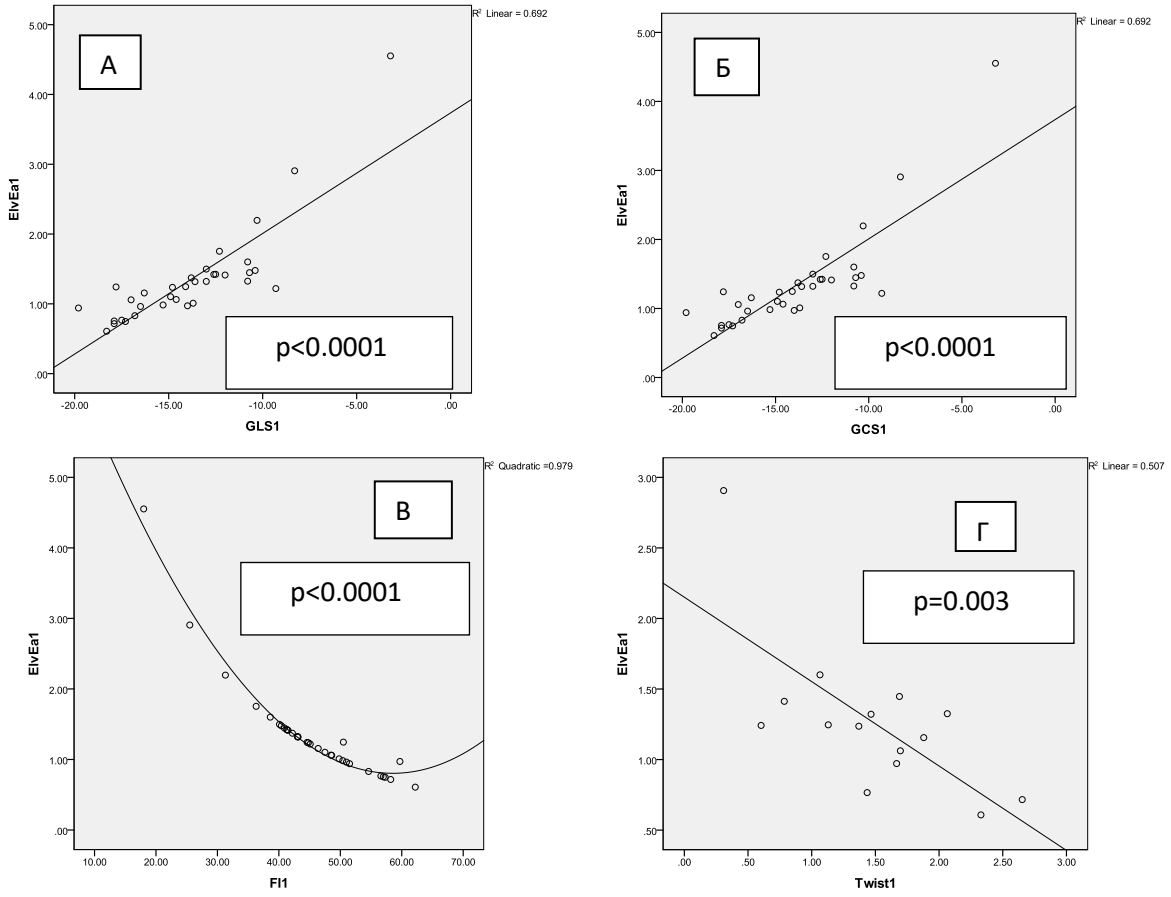


Табл. 23. Корелационни зависимости на левокамерния еластанс, артериалния еластанс и тяхното отношение – вентрикуло-съдово куплиране непосредствено след хемодиализа

Двойка показатели	Коефициент на корелация, r (Pearson)	Ниво на значимост, p
Телесистолен левокамерен еластанс		
Elv – E/Em	-0.624	0.001
Elv – E	-0.569	0.005
Elv – A	0.480	0.02
Elv –VCIdix	0.411	0.05
Elv – RVdim	-0.507	0.01
Elv – Am	0.541	0.008
Elv – Al	0.535	0.009
Elv – Et/At	0.522	0.01
Elv – EDV	-0.744	<0.0001
Elv - Ea	0.688	<0.0001
Вентрикуло-съдово куплиране		
Ea/Elv – E	0.419	0.04
Ea/Elv – A	-0.464	0.02
Ea/Elv – E/Em	0.607	0.002
Ea/Elv – Em	-0.461	0.02
Ea/Elv – Am	-0.607	0.002
Ea/Elv – Sm	-0.475	0.02
Ea/Elv – Al	-0.550	0.007
Ea/Elv – Sl	-0.414	0.05
Ea/Elv – GLS	0.738	<0.0001
Ea/Elv – EF	-0.687	<0.0001
Ea/Elv – CIx	-0.421	0.04
Ea/Elv – RVdim	0.753	<0.0001
Ea/Elv – LAdim	0.491	0.01
Ea/Elv – TAPSE	0.589	0.003
Ea/Elv – At	-0.553	0.006
Ea/Elv – Et/At	-0.670	<0.0001
Ea/Elv – Et/Etl	-0.563	0.005
Ea/Elv – Etl	-0.512	0.01

При останалите двойки параметри не са наблюдавани корелационни зависимости. От таблицата е видно, че след обемна редукция левокамерният телесистолен еластанс корелира умерено по сила с Е-вълната, отношението Е/Em, деснокамерния размер, късните диастолни скорости на медиалния и латералния митрален анулус, отношението на ранната и късната пикови скорости на трикуспидалния кръвоток, теледиастолния обем и артериалния еластанс. Останалите връзки, представени в таблицата, са слаби по сила. Не се наблюдават други корелационни зависимости между артериалния еластанс и останалите показатели. По отношение на вентрикуло-

съдовото куплиране се наблюдава силна асоциация с деснокамерния размер и умерени по сила асоциации с ФИ, GLS, отношението E/Em, късните диастолни скорости на медиалния и латералния митрален анулус, отношението на ранната и късната пикови скорости на трикуспидалния кръвоток, късната пикова скорост на трикуспидалния кръвоток, отношението на ранната пикова скорост на трикуспидалния кръвоток и ранната диастолна скорост на латералния трикуспидален анулус. Останалите връзки представени в таблицата са слаби по сила. На следващата фигура 41 са представени тези от тях с най-изразена асоциация.

Фиг. 41. Корелационна зависимост на левокамерен еластанс, артериален еластанс и вентрикуло-съдово куплиране непосредствено след хемодиализа

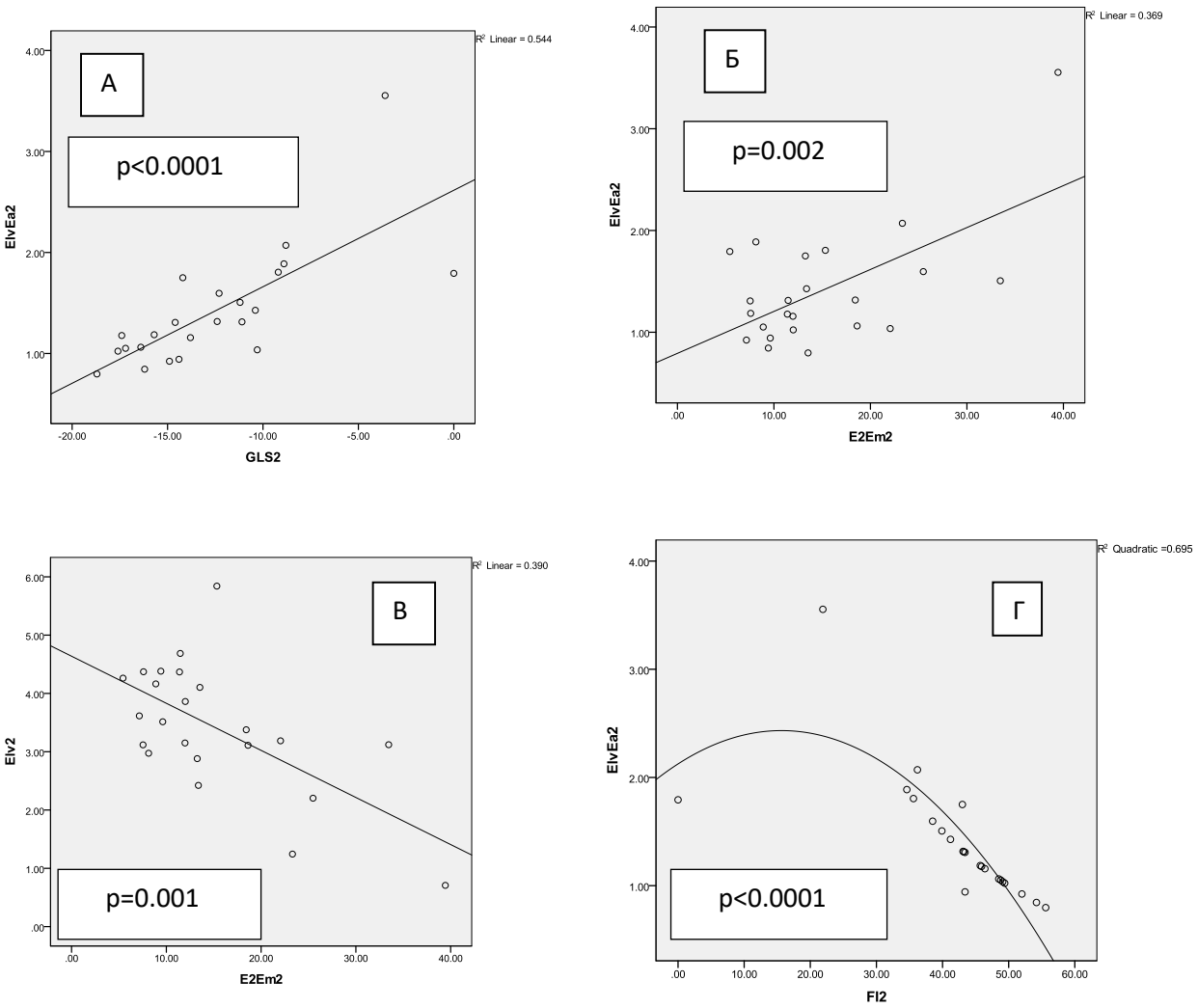


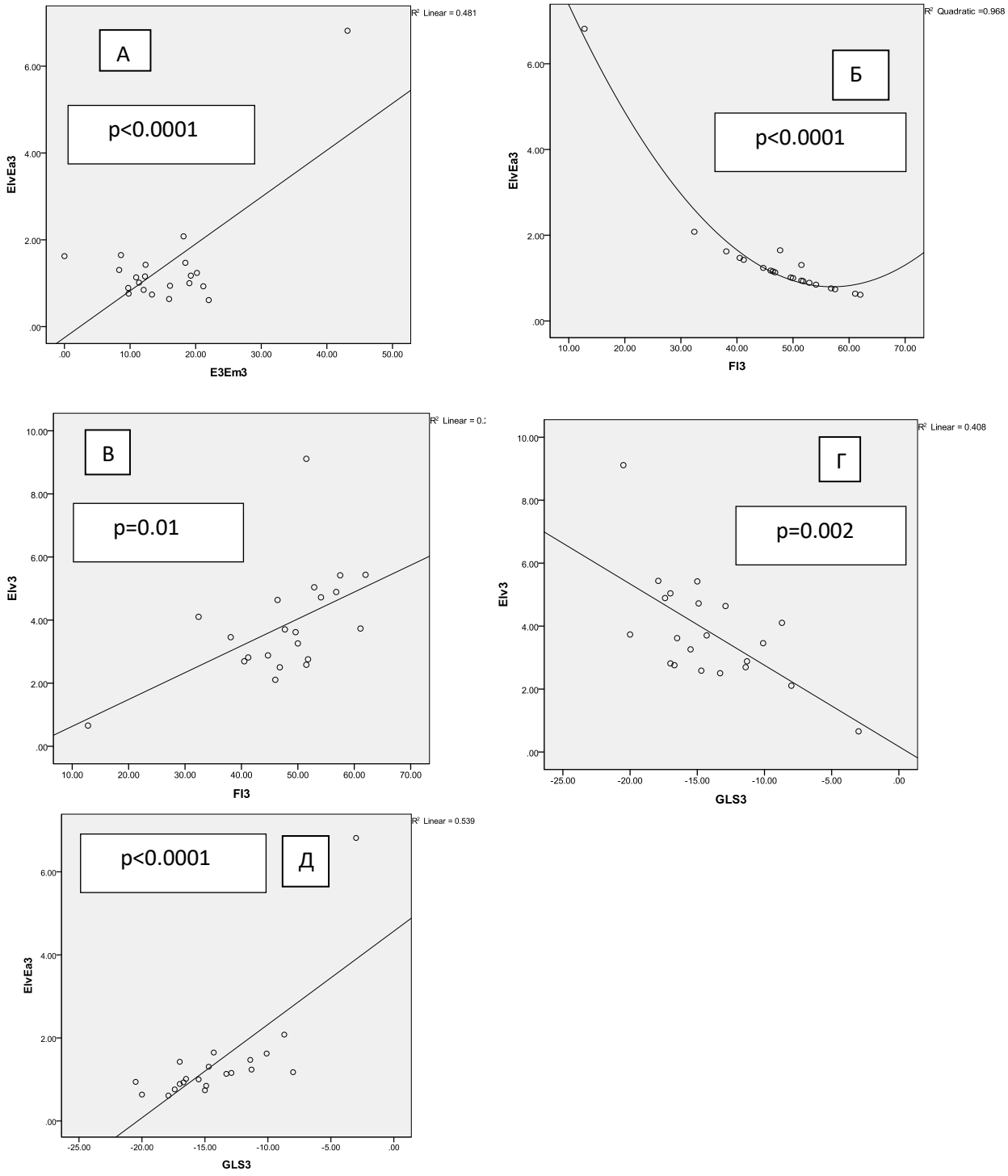
Табл. 24. Корелационни зависимости на левокамерния еластанс, артериалния еластанс и тяхното отношение – вентрикуло-съдово куплиране на 24-ти час след хемодиализа

Двойка показатели	Коефициент на корелация, r (Pearson)	Ниво на значимост, p
Телесистолен левокамерен еластанс		
Elv – EF	0.539	0.01
Elv – GLS	-0.639	0.002
Elv – A	0.514	0.01
Elv – PVR	0.452	0.04
Elv – Et/At	0.464	0.03
Elv – EDV	-0.682	0.001
Elv – Ea	0.528	0.01
Артериален еластанс		
Ea – Stl	-0.606	0.004
Ea - Atl	0.520	0.01
Ea - EDV	-0.485	0.02
Вентрикуло-съдово куплиране		
Ea/Elv – A	-0.556	0.009
Ea/Elv – E/Em	0.694	<0.0001
Ea/Elv – GLS	0.734	<0.0001
Ea/Elv – EF	-0.881	<0.0001
Ea/Elv – RVdim	0.739	<0.0001
Ea/Elv – Am	-0.468	0.03
Ea/Elv – Al	-0.524	0.01
Ea/Elv – TAPSE	-0.497	0.02
Ea/Elv – At	-0.577	0.006
Ea/Elv – Et/At	-0.722	<0.0001
Ea/Elv – Et/Etl	-0.471	0.03
Ea/Elv – Etl	-0.497	0.02
Ea/Elv – EDV	0.607	0.004
Ea/Elv – Elv	-0.499	0.02

При останалите двойки параметри не са наблюдавани корелационни зависимости. От таблицата е видно, че телесистолният еластанс се асоциира умерено по сила с фракцията на изтласкване, GLS, късната пикова скорост на митралния кръвоток, теледиастолния обем на ЛК и артериалния еластанс, останалите асоциации са слаби по сила. Артериалният еластанс корелира умерено със систолната и късната диастолна скорост на латералния трикуспидален анулус и слабо с теледиастолния обем. По отношение на вентрикуло-съдовото куплиране се установява силна връзка с фракцията на изтласкване и умерени по сила връзки с А вълната, отношението E/Em, GLS, деснокамерния диаметър, късната диастолна скорост на латералния митрален анулус, късната пикова скорост на трикуспидалния кръвоток, отношението Et/At,

теледиастолния обем. Останалите асоциации са слаби по сила. На фиг. 42 са представени тези от тях с най-изразена асоциация.

Фиг. 42. Корелационна зависимости на левокамерен еластанс и вентрикуло-съдово куплиране с други показатели на 24-ти час след хемодиализа (А-Д).



Глава V. ОБСЪЖДАНЕ

В последните години нараства честотата на пациентите с ТСБЗ, като при преобладаващата част от тях се провежда хемодиализа. Въпреки че това е животоспасяващо лечение, тези пациенти са с повишена смъртност по причина сърдечно-съдови усложнения. Нещо повече, голяма част от пациентите с ХБЗ развиват сърдечно-съдово заболяване още преди да са достигнали до стадий на хемодиализа. В същото време диализните технологии се усъвършенстват постоянно, което подобрява преживяемостта на тези пациенти чрез повлияване на патофизиологичните процеси при ТСБЗ. Въпреки това все още съществуват нерешени проблеми, свързани с редовното мониториране на сърдечно-съдовата система при тези пациенти. Идеални методи за проследяване на пациентите с ХБЗ на хемодиализа биха били неинвазивни способи за оценка на левокамерната и съдова функция. Тези методики биха могли да способстват за по-прецизна рискова стратификация на болните, както и за детайлно разкриване на някои от механизмите, при които настъпват сърдечно-съдовите усложнения при болните с ХБЗ на хемодиализа.

С оглед на това за постигане на целите, заложени в дисертационния труд, са изследвани пациенти по определени включващи и изключващи критерии (вж. Раздел Материали и Методи), а именно пациенти с ХБЗ в краен стадий, провеждащи хемодиализа. Особено внимание беше обърнато на включващия критерий, касаещ давността на диализното лечение, а именно – то да е провеждано най-малко от 6 месеца. Целта ни беше пациентите да са провели хемодиализа за определен период, което би дало и отражение върху сърдечно-съдовата им система. Пациенти, които бяха току-що започнали диализно лечение, такива с обострено ССЗ или активна инфекция, бяха изключвани от проучването, тъй като тези състояния биха могли да се отразят върху изследваните показатели и биха замъглили резултатите на тези пациенти.

Основен акцент на дисертационния труд е поставен върху неинвазивното изследване на показатели в динамика – проследяването се извършва при всеки пациент непосредствено преди, непосредствено след и на 24-тия час след провеждане на диализното лечение.

5.1. Обща характеристика на изследваните пациенти

В дисертационния труд бяха включени 51 пациента с ХБН в терминален стадий, провеждащи хемодиализно лечение на средна възраст 57±15 години (между 22 – 84 години). Само 20,8% от пациентите бяха в млада възраст (под 44 г.в.). Сред пациентите преобладаваха мъжете - 35 лица (68,6%), докато жените бяха 16 (31.4%).

Прави впечатление, че пациентите не са със затлъстяване, средният BMI е горно-граничен 25.90±5.

От проведените лабораторни изследвания на пациентите очаквано средните стойности на креатинина бяха високи - 723.85± 216.80 μmol/l. Средните стойности на хемоглобин бяха ниски при повечето пациенти - 102.8 ± 15.86 g/l, което отразява и характерния анемичен синдром при болните с ХБН.

Всички изследвани лица провеждаха и терапия, включваща най-често бета-блокер, ССВ, централни алфа-адренергични агонисти и нитрати, за контрол на артериалното налягане.

По отношение на причините за настъпване на краен стадий на ХБН, при 30% от тях тя е хроничен гломерулонефрит. При около една четвърт от болните обаче, такава причина не може да се открие. Това насочва към проблема за ранна диагностика на потенциалните заболявания, които могат да доведат до ХБН, както и до осъществяване на превенция и първична профилактика.

Давността на провежданата хемодиализа при изследваните болни беше средно 5 години (1-11 години), а най-честата коморбидност включва артериална хипертония (96% от болните), ИБС (12%) и захарен диабет (8%). Артериалната хипертония е сериозен рисков фактор за настъпване на неблагоприятно сърдечно-съдово събитие. Това е и причината тези болни да провеждат антихипертензивно лечение със сравнително добър контрол. Захарният диабет и ИБС също са състояния, които налагат прилагането на медикаменти с цел намаляване на сърдечно-съдовия риск. Нашите данни са в унисон с описаните в литературния обзор данни, че болните с ХБЗ имат съпътстващи сърдечно-съдови заболявания, които водят и до повишена смъртност при тези пациенти.

5.2 Данни от Mobil-O-Graph, съдова ригидност

При анализ на получените данни за централното аортно налягане се наблюдава тенденция към редукция както на систолното, така и на диастолното налягане след хемодиализа, като тези резултати се задържат и на 24-ти час. Хемодиализата представлява най-ефективния метод за контрол на артериалното налягане, като измерените стойности след хемодиализа несъмнено отразяват ефекта на обемната редукция [2, 95 - 101]. Но не може да се изключи и адитивен ефект на антихипертензивни медикаменти с доказан ефект върху централното аортно налягане, като в най-голям процент при изследваните пациенти са използвани калциеви антагонисти. За отбелязване е, че въпреки относителната разнородност в медикаментозната терапия, централното аортно налягане показва стабилност на измерените стойности в различните времеви точки, независимо от обемното обременяване, при трайно повишени стойности на диастолното налягане [102 – 104].

Скоростта на пулсовата вълна е многократно изследвана при пациенти както с начална, така и с напреднала бъбречна недостатъчност, като са използвани различни методики. Нерядко в публикации получените стойности за пациенти с ХБН в терминален стадий са под определената като рискова стойност 10 m/s [105], както се получи и при нас, а в други случаи са над този праг [106]. При проучвания е наблюдавана линеарна зависимост между скоростта на пулсовата вълна и периферната съдова резистентност, така че получените от нас стойности отразяват тази зависимост [107 - 112]. Данни от други проучвания показват правопропорционална зависимост и от средното артериално налягане [113 - 115], като при направените от нас измервания се наблюдава редуциране на систолното и диастолното налягане след хемодиализа. Така че, най-вероятно промените в артериалното налягане също допринасят за намалената скорост на пулсовата вълна след хемодиализа.

Установените стойности за аугментационния индекс отговарят на референтните стойности за използваната методика, като редица публикации при пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване, посочват сходни резултати [116 - 122]. И в други проучвания установяват редукция на аугментационния индекс и аугментационното налягане след хемодиализа, като причина се отчита основно редуцираното периферно съдово съпротивление [120, 121]. Като един от механизмите се обсъжда модификация

на отразяващите свойства на периферните точки и по този начин намаляване на амплитудата на отразената вълна, вероятно второ обяснение представлява редуцираната продължителност на изтласкване [123]. Повишаването на аугментационния индекс непосредствено след хемодиализа, не следва тенденцията на останалите показатели на съдовата ригидност. Това показва, че този показател се влияе по-силно от други фактори при изследваните пациенти, като например от левокамерната функция.

Независимо от волемичния статус на пациентите се установиха корелации между централното систолно аортно налягане и аугментационното налягане, както и между аугментационното налягане и скоростта на пулсовата вълна.

Централното аортно налягане, аугментационният индекс и скоростта на пулсовата вълна често се използват като сурогатни маркери за артериалната ригидност, но трябва да се има предвид, че те не са взаимозаменяеми. Централното аортно налягане и аугментационното налягане са индиректни показатели, зависими от скоростта на пулсовата вълна, амплитудата на рефлектираната вълна, точките на отразяване, промяната в сърдечната честота и контрактилитета на лява камера [124 - 127]. Скоростта на пулсовата вълна отразява по същество съдовата ригидност, но също се влияе от фактори като артериално налягане и сърдечната честота, тъй като повишеното артериално налягане увеличава напрежението на съдовата стена и намалява нейната еластичност [127 - 130]. Повишеното напрежение на стената определя повишена скорост на кръвния поток и следователно увеличава скоростта на пулсовата вълна. Влиянието на артериалното налягане може да бъде едно от най-големите ограничения при измерването на скоростта на пулсовата вълна [131].

Въпреки вариациите във волемичния статус на пациентите, сърдечния дебит и сърдечния индекс се запазват стабилни, което осигурява постоянство в органната перфузия. Изследваната популация с терминална бъбречна недостатъчност се характеризира с повишена периферна съдова резистентност, независимо от обемното обременяване [130, 132 – 136].

При корелационния анализ на данните и от ехокардиографските измервания, не се установи последователност при отделните измервания. Установи се единствено слаба

връзка между аугментационното налягане и фракцията на изтласкване при второто и третото измерване.

5.3 Ехокардиографски показатели

При провеждане на конвенционално ехокардиографско изследване по протокол получихме следните резултати, оценени според комбинираните препоръки на европейското и американското дружество от 2015 г. Наблюдаваните стойности за теледиастолния и теледиастолния обем отговаря на референтните размери, независимо от пола. Данните, получени за фракцията на изтласкване отговарят на леко понижена непосредствено преди хемодиализа, а при останалите измервания отговарят на умерено понижена. Наблюдаваното сигнификантно понижение непосредствено след диализа от една страна може да се дължи на механизма на Франк-Старлинг за пониженото преднатоварването, а от друга - на миокардно зашеметяване. McIntyre и сътр. в няколко проучвания установяват миокардно зашеметяване вследствие редукция на миокардния кръвоток, обусловени от интрадиализна хипотония [137 – 139]. За определяне на фракцията на изтласкване основно значение има движението на лонгитудиналните фибри субендокардно, а тази зона е най-податлива на исхемия. Наблюдаваното повишение при третото измерване може да се дължи, както на повишеното преднатоварване, така и на подобряване на миокардната функция.

Левокамерната хипертрофия е най-характерната черта на уремичната кардиомиопатия. Получените от нас резултати, както и от много други проучвания при пациенти с КСБЗ, потвърждават този факт [140 – 143].

При оценка на диастолната функция установихме, че тя съответства на типа удължена релаксация, като отношението E/A<1, се запазва и при трите измервания. Трябва да се отбележи, че намаляването на пред- и следнатоварването, въпреки че намалява и ранната и късната пикови скорости на митралния кръвоток, очевидно се отразява в по-голяма степен на ранната пикова скорост. При оценка на тъканните скорости се наблюдават стойности или в долната референтна граница или понижени стойности. Систолната скорост на медиалния митрален анулус показва намаляване след хемодиализа, което съответства на промените във ФИ. Единствено промените в ранната диастолна скорост достигат сигнификантност. Стойностите на отношението

E/Em, които дават представа за пулмокапилярното налягане, са повишени, но се намират в така наречената сива зона. Интересно е, че непосредствено след хемодиализа при редуцирано обемно обременяване, отношението нараства. Това най-вероятно отразява персистиране на повишено теледиастолно налягане, отразяващо подлежащата сърдечна недостатъчност при изследваната популация.

От друга страна измерените стойности за тъканните скорости на латералния митрален анулус се различават. Систолната скорост и при трите измервания е под 10 cm/s, което по-точно отразява понижената систолна функция, като промените следват промените във ФИ. При ранната и късната диастолни скорости се наблюдава тенденция към понижение, която не достига сигнификантност. Отношението E/El показва абнормни стойности преди хемодиализа, след което се понижава [144].

При оценката на дясна камера при трите измервания установихме диастолна дисфункция по типа на псевдонормализация, като отношението Et/At намалява след хемодиализа, но въпреки всичко остава > 0,8, а отношението E/Etl > 6. Прави впечатление, че след хемодиализа отношението E/Etl нараства. Систолната скорост на латералния трикуспидален анулус преди хемодиализа е със запазени стойности > 10cm/s, като след хемодиализа стойностите намаляват под референтната граница, като тези стойности се задържат и на 24-ти час. Описаните промени вероятно отразяват механизма на Франк-Старлинг в резултат от пониженото преднатоварване. Тези резултати контрастират с получените за TAPSE, където се наблюдава тенденция към повишение след хемодиализа, въпреки че не достига сигнификантност. Наличието на противоположност в динамичното проследяване на двата типа показатели на деснокамерната систолна функция затруднява нейното точно и коректно определяне [145 - 151]. Индексът на еластичност на долната празна вена очаквано отразява преднатоварването при трите измервания [145].

5.4. Миокардна деформация

1. Променливият обем, както и метаболитните вариации преди и след хемодиализа създават затруднение при точното определяне на левокамерната функция. Увеличеното преднатоварване преди диализа може да доведе до надценяване на систолната функция, изхождайки от механизма на Франк-Старлинг. Докато

намалените обеми след диализа могат да определят по-ниска систолна функция по същия механизъм [152]. Не трябва да се забравя за ефекта на намаленото следнатоварване и промените в концентрацията на уремичните токсини и техния негативен инотропен ефект. Затова използването на независеща от обема техника може да спомогне за по-точна оценка на тези пациенти. Миокардната деформация, изследвана чрез глобалния лонгитудинален стрейн, може да установи най-ранни нарушения в систолната функция на пациентите и е сравнително независима от обемното обременяване. Проведени са няколко проучвания върху ефекта на хемодиализата по отношение на глобалния лонгитудинален стрейн с противоречиви резултати, но всичките са били проведени при пациенти със запазена систолна функция. Choi и сътр. установяват понижение в глобалния лонгитудинален стрейн след хемодиализа [153]. докато при изследването на Mendes и сътр. не се установява разлика преди след хемодиализа [154]. Установените от това проучване данни показват понижени индексни стойности на глобалния лонгитудинален стрейн -13.48±5.89%, характеризиращи популацията с понижена систолна функция, като трябва да се вземе предвид, че само трима пациенти са с установена коронарна съдова болест. След хемодиализа установихме повишение на глобалния лонгитудинален стрейн до -11.15±3,45%., което бе отчетено като сигнификантно. Тези резултати от една страна могат да се интерпретират чрез механизма на Франк-Старлинг за пониженото преднатоварването, а от друга страна това може да се дължи на интрадиализна хипототия и миокардното зашеметяване [137 - 139]. McIntyre и сътр. в няколко проучвания доказват, че при голяма част от пациентите се установява миокардно зашеметяване, от което произтичат както краткосрочни, така и по-дългосрочни ефекти. Субендокардното разположение на лонгитудиналните фибри, в комбинация с натрупаните патологични промени, характерни за уремичната кардиомиопатия, подчертават вулнерабилността на тази зона и могат да обяснят получените резултати. Отчетеното подобрение в систолната функция на 24-ти час може да се дължи, както на повишеното преднатоварване, така и на подобряване на миокардната функция [137 - 139].

При анализ на преддиализните данни, получени при корелационния анализ се установява умерена по сила връзка на GLS с фракцията на изтласкване, систолната скорост на латералния митрален анулус, левопредсърдния размер и отношението на ранната и късната пикова скорост на трикуспидалния кръвоток, както и много силна

връзка с GCS. Като се вземат предвид и наблюдаваните слаби по сила асоциации с показатели за систолна и диастолна функция на двете камери, може да се отбележи че GLS отразява комплексно левокамерната функция. Непосредствено след хемодиализа се запазва силна корелация с фракцията на изтласкване, като персистират асоциации с показатели на систолната и диастолната функция на двете камери. При третото изследване се затвърждава силната асоциация с фракцията на изтласкване, като персистират слаби по сила връзки със показатели на пред- и следнатоварването на двете камери. Прави впечатление, че не се установява връзка между GLS и GCS единствено непосредствено след хемодиализа, въпреки че двата показателя следват сходна тенденция. Наблюдава се постоянна, макар и слаба по сила асоциация с аугментационното налягане, която е независима от обемния статус.

2. Единични изследвания са проведени при пациенти с КСБЗ на хемодиализа за оценка на глобалния циркумферентен стрейн, като разлики между измерванията преди и след хемодиализа не са установени [155]. Наблюдаваните резултати за глобалния циркумферентен стрейн повтарят тенденцията при лонгитудиналния стрейн. Установените от нас стойности са понижени в сравнение с референтните за здрави контроли. Спиралната ориентация на миофибрилите, определя специфичното им усукване субепикардно и субендокардно, но по средата на левокамерната стена ориентацията им е в циркумферентна посока [156]. Движението на тези фибри се определя от пред- и следнатоварване, като основно влияние има преднатоварването. Намаленото преднатоварване определя редуцираното им усукване [157 - 162], както се случва след хемодиализа, което се установи и от нашето изследване. При индуциране на исхемия обикновено се засягат субендокардните слоеве, така че циркумферентният стрейн би трябвало да остане незасегнат [163, 164]. Индуцирана от диализата исхемия най-вероятно не влияе или влияе незначително. При изходна систолна дисфункция ефектът не е оценяван.

При корелационния анализ на данните наблюдаваните асоциации не се запазват при изследването непосредствено след хемодиализа за разлика от останалите две измервания. Наблюдава се корелация при тези две изследвания между GCS и фракцията на изтласкване, късната диастолна скорост на латералния митрален анулус и отношението на ранната и късната пикови скорости на трикуспидалния кръвоток (Et/At).

3. Спиралната ориентация на субепикардните и субендокарните фибри определя усукващото движение по време на систола. И въпреки, че субендокардните фибри генерират по-голяма сила, посоката на усукване се определя от по-големия радиус на усукване на субепикардните фибри – а именно по посока на часовниковата стрелка базално и обратно на часовниковата стрелка апикално [156, 165 - 168]. Началните субклинични етапи засягат субендокардните слоеве, но с прогресията на състоянието до систолна дисфункция се нарушава функцията и на субепикардните фибри. Това води до установяване на понижени стойности на показателите на ротация [157]. Като изключим получените стойности при второто измерване, които са повлияни от обемните промени, установените от нас стойности при първо и трето изследване са понижени в сравнение с установените при здрави контроли резултати при други проучвания [169 – 173]. Физиологични променливи като преднатоварване, следнатоварване и контрактилитет влияят върху показателите на ротация [174 – 176] . След обемна редукция по време на хемодиализа се наблюдава понижение на стойностите и на двата показателя, което се дължи най-вече на пониженото преднатоварване, като понижения контрактилитет също допринася. Тези два ефекта най-вероятно атенюират положителния ефект на пониженото следнатоварване върху торзията [174].

При корелационен анализ на данните се установи умерена асоциация и на двата показателя на ротация с фракцията на изтласкване. При първото изследване умерени по сила връзки се установиха между торзията и GLS, GCS и аугментационния индекс. След обемната редукция се запазва асоциацията на торзията с фракцията на изтласкване и GCS, като връзката с GCS силна. Установява се умерена по сила асоциация с TAPSE, слаба по сила връзка се установява с теледиастолния обем и отношението на ранната пикова скорост на трикуспидалния кръвоток и ранната диастолна скорост на латералния трикуспидален анулус (Et/Etl). За twist се установиха силна връзка с GCS, умерена по сила връзка с TAPSE и слаба с теледиастолния обем. Установените останали слаби асоциации не се запазват в нито едно от другите две измервания. При третото измерване се запазват асоциациите на торзията с теледиастолния обем, отношението ранна пикова скорост на трикуспидалния кръвоток и ранна диастолна скорост на латералния трикуспидален анулус, TAPSE. За twist персистират корелации с TAPSE и теледиастолния обем.

Установяват се умерени по сила асоциации и на двата показателя на ротация с други параметри, които не се потвърждават от предходните две измервания.

5.5 Телесистолен еластанс, артериален еластанс и вентрикуло-съдово куплиране

При здрави индивиди средните стойности в покой, измерени инвазивно за E_A, E_{LV} и E_A/E_{LV} са както следва: E_A - 2.2 ± 0.8 mmHg/ml, E_{LV} – 2.3 ± 1.0mmHg/ml, E_A/E_{LV} – 1 ± 0,36 [177]. От нашите получени резултати се установява, че стойностите на артериалния и телесистолния еластанс, както и на вентрикуло-съдовото куплиране са повишени и при трите измервания. Повишените стойности на телесистолния еластанс се дължат на повишената телесистолна левокамерна ригидност вследствие обусловените от уремичната кардиомиопатия хипертрофия и фиброза. Повишеният артериален еластанс от своя страна се дължи на формираните артериосклероза и атеросклероза, както и на повишеното следнатоварване вследствие хиперволемията [178, 179]. По-високите абсолютни стойности на артериалния еластанс определят и увеличените над горна граница стойности за вентрикуло-съдовото куплиране. При здрави индивиди $E_A > E_{LV}$, което осигурява максимална ефективност при субмаксимална ударна работа за определеното преднатоварване. При систолна дисфункция при пациентите се установява увеличен артериален еластанс вследствие редуцирания ударен обем и повишението на сърдечната честота и периферната резистентност [177 – 188]. Това отразява взаимодействие между сърцето и съдовете, при което се постига сравнително запазена функция при максимална ударна работа за сметка на понижени ефективност и функционален резерв [39].

Непосредствено преди хемодиализа ЛК еластанс се асоциира умерено по сила с глобалния лонгитудинален стрейн, глобалния циркумферентен стрейн, ФИ, левопредсърдния размер и теледиастолния размер на ЛК. Установените многобройни корелации, дори и слабите по сила, показват интегралността на този показател. За артериалния еластанс преди хемодиализа се установяват умерени и слаби по сила връзки с показатели на левокамерното представяне като ротация, дебит и др., но тези връзки не се запазват при следващите измервания. Установените асоциации за вентрикуло-съдовото куплиране с GLS и ФИ показва, че този показател отразява систолната функция на лява камера. Умерените по сила асоциации с показателите на ротация, деснокамерния размер и отношението E/El, както и слабите по сила връзки с

показатели на систолната и диастолната функция на лява и дясна камера подчертават комплексния характер на този показател, отразяващ интегрално сърдечната функция.

Непосредствено след хемодиализа левокамерният телесистолен еластанс корелира умерено по сила с Е-вълната, отношението Е/Em, деснокамерния размер, късните диастолни скорости на медиалния и латералния митрален анулус, отношението на ранната и късната пикови скорости на трикуспидалния кръвоток, теледиастолния обем и артериалния еластанс. Това показва, че след обемна редукция левокамерният еластанс зависи от показатели на диастолна функция на ЛК, както и от показатели на систолната и диастолната функция на дясна камера, тоест основно от показатели на преднатоварването. По отношение на вентрикуло-съдовото куплиране се наблюдават силни асоциации с деснокамерния размер и умерени по сила асоциации с ФИ, GLS, отношението Е/Em, късните диастолни скорости на медиалния и латералния митрален анулус, отношението на ранната и късната пикови скорости на трикуспидалния кръвоток, късната пикова скорост на трикуспидалния кръвоток, отношението на ранната пикова скорост на трикуспидалния кръвоток и ранната диастолна скорост на латералния трикуспидален анулус. Установените корелационни зависимости с показатели на систолната и диастолната функция на лява и дясна камера след обемната редукция отново подчертава интегралния характер.

На 24-ти час след хемодиализа телесистолният еластанс се асоциира умерено по сила с фракцията на изтласкване, GLS, късната пикова скорост на митралния кръвоток, теледиастолния обем на ЛК и артериалния еластанс, като наблюдаваните връзки са отново с показатели на пред- и следнатоварването. По отношение на вентрикуло-съдовото куплиране се установява силна връзка с фракцията на изтласкване и умерени по сила връзки с А-вълната, отношението Е/Em, GLS, деснокамерния диаметър, късната диастолна скорост на латералния митрален анулус, късната пикова скорост на трикуспидалния кръвоток, отношението Et/At, теледиастолния обем. Установените асоциации с показатели на систолната и диастолната функция на двете камери затвърждават интегралния характер на този показател.

Установените стойности за телесистолния еластанс, артериалния еластанс и вентрикуло-съдовото куплиране отразяват съвкупност от характеристиките, както на пациенти с ХБЗ, така и на такива с хронична сърдечна недостатъчност със систолна дисфункция[39,183,189–206].

Глава VI . ИЗВОДИ

1. Показателите на съдова ригидност (аугментационен индекс, скорост на пулсовата вълна и централно систолно аортно налягане) са в референтни граници.
2. Обемната редукция води до понижение на централното аортно налягане, аугментационното налягане и скоростта на пулсовата вълна след хемодиализа.
3. Промените в аугментационния индекс не следват тенденциите на другите показатели на съдова ригидност, което насочва към зависимост от допълнителни фактори.
4. Наблюдава се повишена периферна съдова резистентност.
5. Изследваните пациенти се характеризират с повишена левокамерна маса, систолна дисфункция на ЛК и диастолна дисфункция по типа на удължена релаксация при известно повишение на наляганията на пълнене.
6. При изследване на дясна камера се установява понижена систолна функция и диастолна дисфункция с повишени налягания на пълнене.
7. Глобалният лонгитудинален стрейн и глобалният циркумферентен стрейн са понижени, като търпят негативна динамика след хемодиализа с последващо възстановяне до изходните стойности.
8. Показателите на ротационната механика (torsion и twist) са понижени в изследваната група.
9. Глобалният циркумферентен стрейн и показателите на ротация се променят в зависимост от обемното обременяване.
10. Вентрикуло-съдовото куплиране предоставя възможност за оценка на динамичното взаимодействие между лява камера и съдовата система при променливи преднатоварване и следнатоварване.

Глава VII . ПРИНОСИ

1. Направена е интегрална и динамична оценка на сърдечно-съдовата функция чрез валидирани неинвазивни методи.
2. Установихме, че изследваната популация е с преобладаваща систолна дисфункция, което подчертава прогресивния характер на уремичната кардиомиопатия и необходимостта от ранна корекция на рисковите фактори, редовно проследяване и контрол на пациентите.
3. Използваното от нас динамично мониториране на показателите на съдовата ригидност дава възможност за по-стриктен контрол на пациентите на хемодиализа и предотвратяване на хиперхидратация.

Публикации във връзка с дисертационния труд

1. Тони Великов, Елена Кинова, Найденка Златарева, Асен Гудев. Оценка на сърдечно-съдов риск при пациенти с хронично бъбречно заболяване. Българска кардиология 2016, том XXII(1):5-9.
2. Тони Великов, Елена Кинова, Георги Михайлов, Асен Гудев. Сърдечно-съдов профил на хемодиализирания пациент. Съвременна медицина (под печат).
3. Тони Великов, Е. Кинова, Н. Георгиева, Ал. Попов, А. Гудев. Влияние на обемното обременяване върху артериалната ригидност, изследвано с брахиален осцилометричен монитор при пациенти на хемодиализа. Медицински преглед 2017. Бр. 2.

Библиография

1. Кундурджиев А., Богов Б., Николова М., Цочева Т., Петрова Ю., Кундурджиев Т. Хемодинамична оценка на кардиоренален синдром. Наука Кардиология 2012. Том 5:217-230.
2. Ok E, Asci G, Chazot Ch, Ozkahya M, Mees EJD. Controversies and problems of volume control and hypertension in haemodialysis. The Lancet 2016. Vol. 388(10041):285-293.
3. Георгиев Б. Кардиоренален синдром – определение, класификация, клинично значение и терапевтично поведение. Наука Кардиология 2013. Том 6:261-277.
4. Wasse H, Singapuri MS. High-output heart failure: how to define it, when to treat it, and how to treat it.Semin Nephrol. 2012. Vol. 32(6):551-7.
5. Wanner Ch, Amann K, Shoj T. The heart and vascular system in dialysis. The Lancet 2016. Vol. 388(10041):276-284.
6. Делийска Б, Кривошиев С. Хронични бъбречни заболявания. Изд. Парадигма, София 2009.
7. Inker LA et al. Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C. N Engl J Med 2012; Vol. 367:20-29
8. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002. Vol. 39(Suppl 1):S1-266.
9. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. J Am Coll Cardiol 2008;Vol. 52(19):1527-39.
10. Кундурджиев А. Терапевтично поведение при кардиоренален синдром. Наука Кардиология 2014. Том 2:67-71.
11. Koopman et al. Senescence rates in patients with end-stage renal disease: a critical appraisal of the Gompertz model. Aging Cell 2010. Vol.10(2):233-8.
12. Robinson BM, Akizawa T, Jager KJ, Kerr PG, Saran R, Pisoni RL. Factors affecting outcomes in patients reaching end-stage kidney disease worldwide: differences in access to renal replacement therapy, modality use, and haemodialysis practices. Lancet 2016. Vol. 388(10041): 294-306.
13. Iwashima Y, Horio T, Takami Y, Inega T, Nishikimi T, Takishita S, Kawano Y: Effects of the creation of arteriovenous fistula for hemodialysis on cardiac function and natriuretic peptide levels in CRF. Am J Kidney Dis 2002. Vol. 40:974–982.
14. MacRae JM, Levin A, Belenkie I. The cardiovascular effects of arteriovenous fistulas in chronic kidney disease: a cause for concern? Semin Dial 2006;19(5):349-52.
15. Dundon BK, Torpey K, Nelson AJ, Wong DT, Duncan RF, Meredith IT, Faull RJ, Worthley SG, Worthley MI. The deleterious effects of arteriovenous fistula-creation on the cardiovascular system: a longitudinal magnetic resonance imaging study. Int J Nephrol Renovasc Dis 2014. Vol. 7:337-45.
16. Shamseddin MK, Parfrey PS. Sudden cardiac death in chronic kidney disease: epidemiology and prevention. Nat Rev Nephrol 2011. Vol. 7(3):145-54.
17. Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, Giachelli CM. Arterial Calcification in Chronic Kidney Disease: Key Roles for Calcium and Phosphate. Circulation Research 2011; Vol. 109: 697-711.
18. Stompór T. An overview of the pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease.Perit Dial Int 2007. Suppl 2:S215-22.

19. Bright R.: Cases and observations: Illustrative of renal disease accompanied by the secretion of albuminous urine. Guys Hosp Rep 1836. Ed1: 338.
20. Babitt JL and Lin HY. Mechanisms of Anemia in CKD J Am Soc Nephrol. 2012. Vol. 23(10): 1631–1634.
21. Rao M, PereiraBJG. Optimal anemia management reduces cardiovascular morbidity, mortality, and costs in chronic kidney disease. Kidney international 2005. Vol. 68(4): 1432–1438.
22. Goudev, A.; Predovski, M.; Stancheva, N. Anemia and chronic heart failure, prevalence, etiology, clinical significance and treatment. S'rdechno-s'dovi Zabolyavaniya / Medical Review - Cardiovascular Diseases 2007 Vol. 38(4): 33-4.
23. Robinson BM, Akizawa T, Jager KJ, Kerr PG, Saran R, Pisoni RL. Factors affecting outcomes in patients reaching end-stage kidney disease worldwide: differences in access to renal replacement therapy, modality use, and haemodialysis practices. Lancet 2016. Vol. 388(10041): 294-306.
24. Smith K, Semple D, Bhandari S, Seymour AML. Cellular basis of uraemic cardiomyopathy: a role for erythropoietin? European Journal of Heart Failure 2009. Vol. 11:732–738.
25. Carrero JJ, Stenvinkel P. Persistent inflammation as a catalyst for other risk factors in chronic kidney disease: a hypothesis proposal.Clin J Am Soc Nephrol 2009. Suppl 1: S49-55.
26. Liu Y, Berthier-Schaad Y, Fallin MD, Fink NE, Tracy RP, Klag MJ, Smith MW, Coresh J. IL-6 haplotypes, inflammation, and risk for cardiovascular disease in a multiethnic dialysis cohort. J Am Soc Nephrol 2006.Vol.17: 863–870.
27. Gosmanova EO and Le NA. Cardiovascular Complications in CKD Patients: Role of Oxidative Stress. Cardiology Research and Practice 2011. Vol. 2011:156326.
28. Спасова, Н. и др. Определяне на ранни морфологични и физиологични съдови промени при пациенти с метаболитен синдром. Българска кардиология, 2010, 16(2): 30 – 35.
29. Shah SV. Oxidants and iron in chronic kidney disease. Kidney International 2004. Vol. 66, suppl. 91: S50–S55.
30. ParkJ. Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease: Role of the Sympathetic Nervous System. Cardiology Research and Practice 2012. Vol. 2012(2012): 1-9.
31. Минчева, В. Артериална ригидност и артериално налягане. Възможности за оценка, клинично значение. Мединфо, 2008, № 9.
32. Peev, Vasil; Nayer, Ali; Contreras, Gabriel. Dyslipidemia, malnutrition, inflammation, cardiovascular disease and mortality in chronic kidney disease. Current Opinion in Lipidology 2014 – Vol. 25(1): 54–60.
33. Anavekar, N., Pfeffer, M. Cardiovascular risk in chronic kidney disease. Kidney International 2004. Vol. 66(Supp. 92): S11–S15.
34. Kalantar-Zadeh K. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. Kidney Int. 2003 Vol. 63(3): 793-808.
35. Johansson, M. et al. Reduced baroreflex effectiveness index in hypertensive patients with chronic renal failure. Am. J. Hypertens 2005. Vol.18, 995–1000.
36. Alhaj E, Alhaj N, Rahman I, Niazi TO, Berkowitz R, Klapholz M. Uremic cardiomyopathy: an underdiagnosed disease. Congest Heart Fail 2013. Vol. 19(4):E40-5.
37. 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. Vol. 49: 1428–1434.

38. Amann K, Breitbach M, Ritz E, Mall G. Myocyte/capillary mismatch in the heart of uremic patients. J Am Soc Nephrol 1998; Vol. 9:1018–1022.
39. Moody WE, Edwards NC, Chue CD, Ferro CJ, Townend JN. Arterial Disease in Chronic Kidney Disease. Heart 2013. Vol.99(6):365-372.
40. London G, Guerin A, Pannier B, et al. Increased systolic pressure in chronic uremia. Role of arterial wave reflections. Hypertension 1992; Vol.20:10–9.
41. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Díez J, Hart RG, Eckardt KU, Kasiske BL, McCullough PA, Passman RS, DeLoach SS, Pun PH, Ritz E. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease. A Clinical Update From Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2011; Vol. 80(6):572-586.
42. Mirza MA, Larsson A, Lind L, Larsson TE. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community. Atherosclerosis. 2009; Vol. 205:385-390.
43. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium × phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. Am J Kidney Dis. 1998; Vol.31:607-617.
44. McIntyre CW. Effects of Hemodialysis on Cardiac Function. Kidney Int. 2009; Vol.76(4):371–375.
45. Coresh J, Longenecker JC, Miller ER III, et al. Epidemiology of cardiovascular risk factors in chronic renal disease. J Am Soc Nephrol 1998; Vol. 9(12 Suppl):S24–30.
46. Bleyer AJ, Russell GB, Satko SG. Sudden and cardiac death rates in hemodialysis patients. Kidney Int. 1999; Vol.55:1553-1559.
47. Herzog CA, Li S, Weinhandl ED, et al. Survival of dialysis patients after cardiac arrest and the impact of implantable cardioverter defibrillators. Kidney Int. 2005; Vol.68:818-825.
48. Lehrich RW, Pun PH, Tanenbaum ND, et al. Automated external defibrillators and survival from cardiac arrest in the outpatient hemodialysis clinic. J Am Soc Nephrol. 2007;Vol.18:312-320.
49. Karnik JA, Young BS, Lew NL, et al. Cardiac arrest and sudden death in dialysis units. Kidney Int. 2001; Vol.60:350-357.
50. Kestenbaum B, Rudser KD, Shlipak MG, et al. Kidney function, electrocardiographic findings, and cardiovascular events among older adults. Clin J Am Soc Nephrol. 2007; Vol.2:501-508.
51. Herzog C. Acute MI in dialysis patients: How can we improve the outlook? J Crit Illn. 1999; Vol.14:613-621.
52. De Lima JJ, Sabbaga E, Vieira ML, et al. Coronary angiography is the best predictor of events in renal transplant candidates compared with noninvasive testing. Hypertension. 2003; Vol. 42:263-268.
53. Rabbat CG, Treleaven DJ, Russell JD, et al. Prognostic value of myocardial perfusion studies in patients with end-stage renal disease assessed for kidney or kidney-pancreas transplantation: A meta-analysis. J Am Soc Nephrol. 2003; Vol.14:431-439.
54. Tonino PA, De BB, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. N Engl J Med. 2009; Vol.360:213-224.
55. Herzog CA, Marwick TH, Pheley AM, et al. Dobutamine stress echocardiography for the detection of significant coronary artery disease in renal transplant candidates. Am J Kidney Dis. 1999; Vol.33: 1080-1090.
56. Sharma R, Pellerin D, Gaze DC, et al. Dobutamine stress echocardiography and cardiac troponin T for the detection of significant coronary artery disease and

predicting outcome in renal transplant candidates. Eur J Echocardiogr. 2005; Vol.6:327-335.
57. Charytan D, Kuntz RE, Mauri L, deFilippi C. Distribution of coronary artery disease and relation to mortality in asymptomatic hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2007; Vol.49:409-416.
58. Charytan DM, Kuntz RE, Garshick M, et al. Location of acute coronary artery thromboses in patients with and without chronic kidney disease. Kidney Int. 2009; Vol.75:80-87.
59. Fujimoto N, Iseki K, Tokuyama K, et al. Significance of coronary artery calcification score (CACS) for the detection of coronary artery disease (CAD) in chronic dialysis patients. Clin Chim Acta. 2006; Vol.367: 98-102.
60. Senkottaiyan N, Hafidh S, Manian F A., Alpert M A. Valvular and perivaIvular involvement in patients with chronic kidney disease. Journal of Gariatric cardiology 2005, Vol.2(3);172-177.
61. Sadjadi SA and Mashhadian A. Uremic Pericarditis: A Report of 30 Cases and Review of the Literature. Am J Case Rep, 2015; Vol.16: 169-173.
62. Wacker, W, Merrill JP: Uremic pericarditis in acute and chronic renal failure. J AM Med Assoc, 1954; Vol.156(8): 764–65.
63. Silverberg S, Oreopoulos DG, Wise DJ et al: Pericarditis in patients undergoing long term hemodialysis and peritoneal dialysis. Am J Med, 1977; Vol.63: 874–80.
64. Hager EB: Clinical observations on five patients with uremic pericardial tamponade. N Engl J Med, 1965; Vol.273(6): 304–8.
65. Mallamaci, F., et al., CREED investigators: hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes on hemodialysis patients. Kidney International, 2002. Vol.61: 609-614.
66. Wrone, E., et al., Randomized trial of folic acid for prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol, 2004. Vol.15:420-426.
67. deFillippi, C., et al., Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting, prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. JAMA, 2003. Vol. 290: 353-359.
68. Berl, T. and W. Henrich, Kidney-heart interactions: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. Clin J Soc Nephrol, 2006. Vol.1: 8-18.
69. Chertow, G., S. Burke, and P. Raggi, Treat to Goal Working Group: Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. Kidney International, 2002. Vol. 62: 245-252.
70. Moe, S., et al., Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrx proteins. Kidney International, 2002. Vol. 61: 638-647.
71. Bashir A, Moody W, Edwards N, Ferro C, Townend J, Steeds R. Coronary Artery Calcium Assessment in CKD: Utility in Cardiovascular Disease Risk Assessment and Treatment? American Journal of Kidney Diseases 2015, Vol.65 (6):937-948.
72. Haydar, A., N. Hujairi, and A. Covic, Coronary artery calcification is related to coronary atherosclerosis in chronic renal disease patients: A study comparing EBCT-generated coronary artery calcium scores and coronary angiography. Nephrol Dial Transplant, 2004. Vol.19: 2307-2312.
73. Moe, S., et al., Role of calcification inhibitors in tge pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. Kidney International, 2005. Vol.67: 2295-2304.
74. Chung AW, Hsiang YN, Matzke LA, McManus BM, van Breemen C, Okon EB. Reduced expression of vascular endothelial growth factor paralleled with the increased

angiostatin expression resulting from the upregulated activities of matrix metalloproteinase-2 and -9 in human type 2 diabetic arterial vasculature. Circ Res 2006; Vol.99:140-148.
75. Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, Fernández JR, Moyá A, Crespo JJ, Mojón A, Ríos MT, Fabbian F, Portaluppi F. Abnormalities in chronic kidney disease of ambulatory blood pressure 24 h patterning and normalization by bedtime hypertension chronotherapy. Nephrol Dial Transplant, 2014. Vol. 29(6):1160-7.
76. Раев, Д. Оценяване на артериалната ригидност чрез амбулаторното артериално налягане. Сърдечно-съдови заболявания, 2007, № 3.
77. Covic, A., P. Gusbeth-Tatomer, and D. Goldsmith, Arterial stiffness in renal patients: An update. Am J Kidney Dis, 2005. Vol. 45: 965-977.
78. Asmar, R., et al., Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. Hypertension, 1995. Vol.26: 485–490.
79. Гудев, А. и др. Апланационната тонометрия за измерване на артериалната ригидност – нов метод за определяне на сърдечно-съдовия риск. Медицински преглед, Сърдечно-съдови заболявания, 2008, 39(2): 36 – 41.
80. Vitarelli, A., et al., Assessment of ascending aorta wall stiffness in hypertensive patients by tissue Doppler imaging and strain Doppler echocardiography. Heart, 2010. Vol. 96: 1469-1474.
81. Wassertheurer S, Kropf J, Weber T, van der Giet M, Baulmann J, Ammer M, Hametner B, Mayer CC, Eber B, Magometschnigg D. A new oscillometric method for pulse wave analysis: comparison with a common tonometric method. J Hum Hypertens. 2010. Vol.24(8): 498–504.
82. Edwards, N., A. Hirth, and C. Ferro, Subclinical abnormalities of left ventricular myocardial deformation in early-stage chronic kidney disease: the precursor of uremic cardiomyopathy? J Am Soc Echocardiogr, 2008. Vol. 21: 1293-1298.
83. Agarwal, R., et al. Inferior vena cava diameter and left atrial diameter measure volume but not dry weight. Clin J Am Soc Nephrol. 2011; Vol. 6 (5): 1066–1072.
84. Liu, Y., W. Tsai, and C. Su, Evidence of left ventricular systolic disfunction detected by automated function imaging in patients with heart failure and preserved left ejection fraction. J Card Fail, 2009. Vol. 15: 782-789.
85. Chen, M., et al. Left ventricular torsional mechanics and myocardial iron load in beta-thalassaemia major: a potential role of titin degradation. BMC Cardiovascular Disorders. 2014, Vol.14:49.
86. Кинова, Е. Корекция на сърдечно-съдовите рискови фактори при пациенти с хронично бъбречно заболяване. Мединфо 2013, бр. 11.
87. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. Am Heart J. 2010. Vol.160(5):785-794.
88. Robinson, Bruce M., Brian Bieber, Ronald L. Pisoni, Friedrich K. Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): Its Strengths, Limitations, and Role in Informing Practices and Policies. CJASN 2012. Vol. 7 (11): 1897-1905.
89. Kessler M, Moureau F, Nguyen P. Anticoagulation in Chronic Hemodialysis: Progress Toward an Optimal Approach. Semin Dial. 2015. Vol. 28(5):474-89.
90. Caring for Australasians with Renal impairment. Nephrology (Carlton)2004, Vol. 9(Suppl 3): S52-S53, Available at: http://www.cari.org.au/

91. Eugene C Kovalik. Hemodialysis anticoagulation.2015 Available at: http://www.uptodate.com/contents/hemodialysis-anticoagulation.
92. Tordoir Jan et al.EBPG on Vascular Access . Nephrol Dial Transplant 2007. Vol.22 (suppl_2): ii88-ii117. European Best Practice Guidelines. Available at: http://www.european-renal-best-practice.org/
93. American Society of Echocardiography. Available at: http://asecho.org/
94. Chen CH, Fetics B, Nevo E, Rochitte CE, Chiou KR, Ding PA, Kawaguchi M, Kass DA. Noninvasive single-beat determination of left ventricular end-systolic elastance in humans. J Am Coll Cardiol. 2001. Vol.38(7):2028-34.
95. Foley, RN, Herzog, CA, and Collins, AJ. Blood pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients: USRDS Waves 3 and 4 Study. Kidney Int. 2002; Vol. 62: 1784–1790
96. Conlon, PJ, Walshe, JJ, Heinle, SK, Minda, S, Krucoff, M, and Schwab, SJ. Predialysis systolic blood pressure correlates strongly with mean 24-hour systolic blood pressure and left ventricular mass in stable hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 1996; Vol. 7: 2658–2663.
97. Koomans, HA, Geers, AB, and Mees, EJ. Plasma volume recovery after ultrafiltration in patients with chronic renal failure. Kidney Int. 1984; Vol. 26: 848–854.
98. Raimann, JG, Williams, C, Gupta, S et al. Systematic reduction of interdialytic weight gain and posthemodialysis weight lowers systolic and diastolic blood pressure: Preliminary results of a quality improvement project. Nephrol Dial Transplant. 2015; Vol. 30: ii276–ii297
99. Heerspink, HJ, Ninomiya, T, Zoungas, S et al. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. 2009; Vol.373: 1009–1015
100. Charra, B. Fluid balance, dry weight, and blood pressure in dialysis. Hemodial Int. 2007; Vol.11: 21–31.
101. Wizemann, V, Wabel, P, Chamney, P et al. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2009; Vol.24: 1574–1579
102. Arneson, TJ, Liu, J, Qiu, Y, Gilbertson, DT, Foley, RN, and Collins, AJ. Hospital treatment for fluid overload in the Medicare hemodialysis population. Clin J Am Soc Nephrol. 2010; Vol.5: 1054–1063.
103. Lopes, AA, Bragg-Gresham, JL, Ramirez, SP et al. Prescription of antihypertensive agents to haemodialysis patients: time trends and associations with patient characteristics, country and survival in the DOPPS. Nephrol Dial Transplant. 2009; Vol.24: 2809–2816
104. Iseki, K, Arima, H, Kohagura, K. Olmesartan Clinical Trial in Okinawan Patients Under OKIDS (OCTOPUS) Group. Effects of angiotensin receptor blockade (ARB) on mortality and cardiovascular outcomes in patients with long-term haemodialysis: a randomized controlled trial. Nephrol Dial Transplant. 2013; Vol. 28: 1579–1589.
105. Borlaug B, Melenovsky V, Redfield M. et al. Impact of Arterial Load and Loading Sequence on Left Ventricular Tissue Velocities in Humans. Journal of the American College of Cardiology 2007. Vol. 50(16) :1570-1577.
106. Hsu P, Yu W, Lin I, Lin Y et al. Differential Effects of Age on Carotid Augmentation Index and Aortic Pulse Wave Velocity in End-stage Renal Disease Patients. Journal of the Chinese Medical Association. 2008. Vol. 71(4):166-173.

107. Obata Y, Mizogami M, Singh S et al. The Effects of Hemodynamic Changes on Pulse Wave Velocity in Cardiothoracic Surgical Patients. BioMed Research International. 2016. Vol. 2016:1-7.
108. Kim E. J., Park C. G., Park J. S., et al. Relationship between blood pressure parameters and pulse wave velocity in normotensive and hypertensive subjects: invasive study. Journal of Human Hypertension. 2007; Vol.21(2):141–148.
109. Chen Y., Wen C., Tao G., Bi M., Li G. Continuous and noninvasive blood pressure measurement: a novel modeling methodology of the relationship between blood pressure and pulse wave velocity. Annals of Biomedical Engineering. 2009; Vol.37(11):2222–2233.
110. Steptoe A., Smulyan H., Gribbin B. Pulse wave velocity and blood pressure change: calibration and applications. Psychophysiology. 1976; Vol.13(5):488–493.
111. Kamoi S., Pretty C., Chiew Y. S., Davidson S., Pironet A. Relationship between stroke volume and pulse wave velocity. IFAC-PapersOnLine. 2015; Vol. 48(20):285–290.
112. Steppan J., Barodka V., Berkowitz D. E., Nyhan D. Vascular stiffness and increased pulse pressure in the aging cardiovascular system. Cardiology Research and Practice. 2011; Vol.2011:8.
113. Stewart AD, Millasseau SC, Kearney MT, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Effects of inhibition of basal nitric oxide synthesis on carotid-femoral pulse wave velocity and augmentation index in humans.Hypertension. 2003. Vol. 42(5):915-8
114. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness: definitions and reference values. Am J Hypertens.2002; Vol.15: 426–444.
115. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. Circulation.2003; Vol.107: 2864–2869.
116. Chen CH, Lin YP, Yu WC, Yang WC, Ding YA.Volume Status and Blood Pressure During Long-Term Hemodialysis Role of Ventricular Stiffness. Hypertension. 2003. Vol.42:257-262.
117. Peixoto AJ, Santos SF, Mendes RB, Crowley ST, Maldonado R, Orias M, Mansoor GA, White WB. Reproducibility of ambulatory blood pressure monitoring in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2000; Vol.36: 983–990.
118. Monahan KD, Tanaka H, Dinenno FA, Seals DR. Central arterial compliance is associated with age- and habitual exercise-related differences in cardiovagal baroreflex sensitivity. Circulation. 2001; Vol.104: 1627–1632.
119. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Pannier B, Safar ME, Day M, Metivier F. Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. Kidney Int. 1996; Vol.50: 600–608.
120. Ventura JE, Sposito M. Volume sensitivity of blood pressure in end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant. 1997; Vol.12: 485–491.
121. Lin YP, Chen CH, Yu WC, Hsu TL, Ding PY, Yang WC. Left ventricular mass and hemodynamic overload in normotensive hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002; Vol. 62: 1828–1838.
122. London GM, Marchais SJ, Safar ME, Genest AF, Guerin AP, Metivier F, Chedid K, London AM. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. Kidney Int. 1990; Vol.37: 137–142.

123. Georgianos PI, Sarafidis PA, Malindretos P, Nikolaidis P, Lasaridis AN. Hemodialysis reduces augmentation index but not aortic or brachial pulse wave velocity in dialysis-requiring patients. Am J Nephrol. 2011. Vol.34(5):407-14.
124. Ie EH, De Backer TL, Carlier SG, et al. Ultrafiltration improves aortic compliance in haemodialysis patients. J Hum Hypertens. 2005. Vol. 19:439–444.
125. Benetos A et al.. Pulse pressure. A predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. Hypertension 1997; Vol.30: 1410−1415.
126. Safar ME et al.. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. Hypertension 2002; Vol.39: 735−738.
127. Blacher J et al.. Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease. Kidney Int 2003; Vol.63: 1852−1860.
128. Blacher J et al.. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. Circulation 1999; Vol.99: 2434−2439.
129. London GM & Cohn JN. Prognostic application of arterial stiffness: task forces. Am J Hypertens 2002; Vol.15: 754−758.
130. Guerin AP, London GM, Marchais SJ & Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 2000; Vol.15: 1014−1021.
131. Yoshinaga K, Fujii S, Tomiyama Y, Takeuchi K, Tamaki N. Anatomical and Functional Estimations of Brachial Artery Diameter and Elasticity Using Oscillometric Measurements with a Quantitative Approach. Pulse (Basel). 2016. Vol. 4(1):1-10.
132. London G et al.. Cardiac hypertrophy and arterial alterations in end-stage renal disease: hemodynamic factors. Kidney Int 1993; Vol. 43: S42−S49.
133. London GM et al.. Arterial structure and function in end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 2002; Vol. 17: 1713−1724.
134. Kosch M et al.. Acute effects of hemodialysis on endothelial function and large artery elasticity. Nephrol Dial Transplant 2001; Vol.16: 1663−1668.
135. McVeigh GE. Pulse waveform analysis and arterial wall properties. Hypertension 2003; Vol.41: 1010−1011.
136. O'Rourke MF & Mancia G. Arterial stiffness. J Hypertens1999; Vol.17: 1−4.
137. McIntyre CW, Burton JO, Selby S *et al.* Haemodialysis Induced Cardiac Dysfunction is Associated with an Acute Reduction in Global and Segmental Myocardial Blood Flow. Clin J Am Soc Nephrol 2008; Vol.3: 19-26.
138. Burton JO, Kosheed S, McIntyre CW. Haemodialysis induced acute cardiac injury is associated with increased rates of ventricular arrhythmias. Renal Failure 2008; Vol.30: 1-9.
139. Burton JO, McIntyre CW. Haemodialysis induced recurrent cardiac injury: determinants and associated outcomes. Clin J Am Soc Nephrol 2009; Vol.4: 914-920.
140. Agarwal S. et al. Echocardiographic Assessment of Cardiac Dysfunction in Patients of Chronic Renal Failure. JIACM 2003. 4(4): 296-303.
141. London G. et al. Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. J Am Soc Nephrol. 2001. 12(12):2759-67.
142. Tucker B. et al. Left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant. 1997. 12(4):724-8.
143. Foley R. et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. Kidney Int. 1995. 47(1):186-92.

144. Nagueh, Sherif F. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging.J Am Soc Echocardiogr 2016; Vol. 29:277-314.
145. Khaled E. Darahim. Right ventricular systolic echocardiographic parameters in chronic systolic heart failure and prognosis. The Egyptian Heart Journal 2014.Vol. 66(4): 317–325.
146. Rudski, Lawrence G. Et al. GUIDELINES AND STANDARDS Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiograph. J Am Soc Echocardiogr 2010; Vol.23:685-713.
147. Gavazzi A., C. Berzuini, C. Campana, C. Inserra, M. Ponzetta, R. Sebastiani, et al. Value of right ventricular ejection fraction in predicting short-term prognosis of patients with severe chronic heart failure. J Heart Lung Transplant, 1997, Vol.16: 774–785.
148. Kaul S., C. Tei, J.M. Hopkins, P.M. Shah. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. Am Heart J 1984, Vol.107: 526–531.
149. Ueti O.M., E.E. Camargo, A. Ueti Ade, E.C. de Lima-Filho, E.A. Nogueira. Assessment of right ventricular function with Doppler echocardiographic indices derived from tricuspid annular motion: comparison with radionuclide angiography. Heart 2002, Vol.88: 244–248.
150. Meluzin J., L. Spinarova, L. Dusek, J. Toman, P. Hude, J. Krejci. Prognostic importance of the right ventricular function assessed by Doppler tissue imaging. Eur J Echocardiogr 2003, Vol. 4: 262–271.
151. Greyson C.R. Pathophysiology of right ventricular failure. Crit Care Med 2008, Vol.36: S57–S65.
152. Nixon JV, Mitchell JH, McPhaul JJ, Jr., Henrich WL. Effect of hemodialysis on left ventricular function. Dissociation of changes in filling volume and in contractile state. J Clin Invest. 1983; Vol.71(2):377-84.
153. Choi JO, Shin DH, Cho SW, Song YB, Kim JH, Kim YG, et al. Effect of preload on left ventricular longitudinal strain by 2D speckle tracking. Echocardiography. 2008; Vol.25(8):873-9.
154. Mendes L et al. Load-Independent Parameters of Diastolic and Systolic Function by Speckle Tracking and Tissue Doppler in Hemodialysis Patients. Rev Port Cardiol 2008. Vol. 27 (9): 1011-1025.
155. Yan P, Li H, Hao C, Shi H, Gu Y, Huang G, et al. 2D-speckle tracking echocardiography contributes to early identification of impaired left ventricular myocardial function in patients with chronic kidney disease. Nephron Clin Pract. 2011; Vol.118(3): 232-40.
156. Ingels N.B. Jr.., Hansen D.E., Daughters G.T. 2nd., et al. Relation between longitudinal, circumferential, and oblique shortening and torsional deformation in the left ventricle of the transplanted human heart. Circ Res 1989. Vol.64:915–927.
157. Sengupta P., Tajik A., Chandrasekaran K., Khandheria B. Twist Mechanics of the Left Ventricle Principles and Application. JACC: Cardiovascular Imaging 2008. Vol.1(3): 366-376.

158. Lorenz C.H., J.S. Pastorek, J.M. Bundy. Delineation of normal human left ventricular twist throughout systole by tagged cine magnetic resonance imaging. J Cardiovasc Magn Reson, 2000 Vol. 2: 97–108.
159. Kim H.K., D.W. Sohn, S.E. Lee, et al. Assessment of left ventricular rotation and torsion with two-dimensional speckle tracking echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2007. Vol. 20: 45–53.
160. Henson R.E., S.K. Song, J.S. Pastorek, J.J. Ackerman, C.H. Lorenz. Left ventricular torsion is equal in mice and humans. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000. Vol:278:1117–1123.
161. Taber L.A., M. Yang, W.W. Podszus. Mechanics of ventricular torsion. J Biomech, 29 (1996), pp. 745–752.
162. Ashikaga H., B.A. Coppola, B. Hopenfeld, et al.Transmural dispersion of myofiber mechanics: implications for electrical heterogeneity in vivo. J Am Coll Cardiol 2007, Vol.49: 909–916.
163. Buchalter M.B., Rademakers F.E., Weiss J.L., et al. Rotational deformation of the canine left ventricle measured by magnetic resonance tagging: effects of catecholamines, ischaemia, and pacing. Cardiovasc Res 1994. Vol.28:629–635.
164. Kroeker C.A., Tyberg J.V., Beyar R. Effects of ischemia on left ventricular apex rotation: An experimental study in anesthetized dogs. Circulation 1995. Vol.92:3539–3548.
165. Notomi Y., M.G. Martin-Miklovic, S.J. Oryszak, et al. Enhanced ventricular untwisting during exercise: a mechanistic manifestation of elastic recoil described by Doppler tissue imaging. Circulation 2006, Vol.113: 2524–2533.
166. Wang J., D.S. Khoury, Y. Yue, G. Torre-Amione, S.F. Nagueh. Left ventricular untwisting rate by speckle tracking echocardiography. Circulation 2007, Vol. 116: 2580–2586.
167. Takeuchi M., T. Nishikage, H. Nakai, et al. The assessment of left ventricular twist in anterior wall myocardial infarction using two-dimensional speckle tracking imaging. J Am Soc Echocardiogr 2007, Vol. 20: 36–44.
168. A. Van der Toorn, P. Barenbrug, G. Snoep, et al. Transmural gradients of cardiac myofiber shortening in aortic valve stenosis patients using MRI tagging. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002, Vol. 283: 1609–1615.
169. Park SJ, Miyazaki C, Bruce CJ, Ommen S, Miller FA, Oh JK. Left ventricular torsion by two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with diastolic dysfunction and normal ejection fraction. J Am Soc Echocardiogr. 2008. Vol. 21(10):1129-37.
170. Kanzaki H, Nakatani S, Yamada N, Urayama S, Miyatake K, Kitakaze M. Impaired systolic torsion in dilated cardiomyopathy: reversal of apical rotation at mid-systole characterized with magnetic resonance tagging method. Basic Res Cardiol. 2006 Vol.101(6): 465-70.
171. Ingels, N.B. Jr, Daughters, G.T. 2nd, Stinson, E.B., Alderman, E.L. Measurement of midwall myocardial dynamics in intact man by radiography of surgically implanted markers. Circulation. 1975; Vol. 52: 859–867.
172. Mirro, M.J., Rogers, E.W., Weyman, A.E., Feigenbaum, H. Angular displacement of the papillary muscles during the cardiac cycle. Circulation. 1979; Vol.60: 327–333.
173. Hansen, D.E., Daughters, G.T. 2nd, Alderman, E.L., Ingels, N.B., Stinson, E.B., Miller, D.C. Effect of volume loading, pressure loading, and inotropic

stimulation on left ventricular torsion in humans. Circulation. 1991; Vol. 83: 1315–1326.
174. Dong S.J., Hees P.S., Huang W.M., et al. Independent effects of preload, afterload, and contractility on left ventricular torsion. Am J Physiol 1999. Vol. 277: 1053–1060.
175. Gibbons Kroeker C. A., Tyberg J. V., Beyar R. () Effects of load manipulations, heart rate, and contractility on left ventricular apical rotation. An experimental study in anesthetized dogs. Circulation 1995. Vol. 92: 130–141.
176. MacGowan G. A., Burkhoff D., Rogers W. J. et al. Effects of afterload on regional left ventricular torsion. Cardiovasc. Res. 1996. Vol.31: 917–925.
177. Chantler P.D. , Lakatta E.G., Najjar S.S. Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise. Journal of Applied Physiology 2008. Vol. 105(4): 1342-1351.
178. Amar J, Ruidavets JB, Chamontin B, Drouet L, Ferrieres J. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study. J Hypertens 2001. Vol. 19: 381–387.
179. Arnett DK, Tyroler HA, Burke G, Hutchinson R, Howard G, Heiss G. Hypertension and subclinical carotid artery atherosclerosis in blacks and whites. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. ARIC Investigators. Arch Intern Med 1996. Vol. 156: 1983–1989.
180. Loeper, Farina, Jantine Oosterhof, MmedSc, Mark van den Dorpel, Denise van der Linde, Yaxin Lu, Elizabeth Robertson, Brett Hambly, et Richmond Jeremy. Ventricular-Vascular Coupling in Marfan and Non-Marfan Aortopathies. J Am Heart Assoc. 2016. Vol.5(11): e003705.
181. Amar J, Ruidavets JB, Chamontin B, Drouet L, Ferrieres J. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study. J Hypertens 2001. Vol. 19: 381–387.
182. Asanoi H, Kameyama T, Ishizaka S, Miyagi K, Sasayama S. Ventriculoarterial coupling during exercise in normal human subjects. Int J Cardiol 1992. Vol. 36: 177–186.
183. Burkhoff D, Mirsky I, Suga H. Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis: a guide for clinical, translational, and basic researchers. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005. Vol. 289: H501–H512.
184. Chantler PD MV, Schulman SP, Gerstenblith G, Becker LC, Ferrucci L, Fleg JL, Lakatta EG, Najjar SS. The sex-specific impact of systolic hypertension, and systolic blood pressure on arterial-ventricular coupling at rest and during exercise. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2008. Vol. 295: H145–H153.
185. Cohen-Solal A, Caviezel B, Himbert D, Gourgon R. Left ventricular-arterial coupling in systemic hypertension: analysis by means of arterial effective and left ventricular elastances. J Hypertens 1994. Vol. 12: 591–600.
186. Kass DA. Age-related changes in venticular-arterial coupling: pathophysiologic implications. Heart Fail Rev 2002. Vol.7: 51–62.
187. Kelly RP, Ting CT, Yang TM, Liu CP, Maughan WL, Chang MS, Kass DA. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. Circulation 1992. Vol. 86: 513–521,
188. Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, Hay I, Ferruci L, Morell CH, Lakatta EG, Najjar SS, Kass DA. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the

urban baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. J Am Coll Cardiol 2007. Vol. 49: 198–207.
189. Otsuki T, Maeda S, Iemitsu M, Saito Y, Tanimura Y, Ajisaka R, Miyauchi T. Contribution of systemic arterial compliance and systemic vascular resistance to effective arterial elastance changes during exercise in humans. Acta Physiol (Oxf) 2006.Vol. 188: 15–20.
190. Edwards NC, Steeds RP, Ferro CJ, et al. The treatment of coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. QJM 2006; Vol. 99:723–36.
191. Schwarz U, Buzello M, Ritz E, et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. Nephrol Dial Transplant 2000; Vol. 15: 218–23.
192. Leskinen Y, Lehtimaki T, Loimaala A, et al. Carotid atherosclerosis in chronic renal failure-the central role of increased plaque burden. Atherosclerosis 2003;Vol. 171: 295–302.
193. Bolton CH, Downs LG, Victory JG, et al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. Nephrol Dial Transplant 2001;Vol. 16: 1189–97.
194. Lilitkarntakul P, Dhaun N, Melville V, et al. Blood pressure and not uraemia is the major determinant of arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease and minimal co-morbidity. Atherosclerosis 2011; Vol. 216: 217–25.
195. van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. Stroke 2001; Vol. 32: 454–60.
196. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension. A systematic review. Hypertension 2009; Vol. 54: 1328–36.
197. Edwards NC, Ferro CJ, Townend JN, et al. Aortic distensibility and arterial-ventricular coupling in early chronic kidney disease: a pattern resembling heart failure with preserved ejection fraction. Heart 2008; Vol. 94: 1038–43.
198. Briet M, Bozec E, Laurent S, et al. Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease. Kidney Int 2006; Vol. 69: 350–7.
199. Edwards NC, Hirth A, Ferro CJ, et al. Subclinical abnormalities of left ventricular myocardial deformation in early-stage chronic kidney disease: the precursor of uremic cardiomyopathy? J Am Soc Echocardiogr 2008; Vol. 21:1293–8.
200. Wang MC, Tsai WC, Chen JY, et al. Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2005; Vol. 45: 494–501.
201. Burkhoff D, Sagawa K. Ventricular efficiency predicted by an analytical model. Am J Physiol. 1986; Vol. 250(6 Pt 2):R1021-7.
202. Weyman A.E. The year in echocardiography. J Am Coll Cardiol 2007, Vol. 49: 1212–1219.
203. Nishimura, R.A., Tajik, A.J. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. J Am Coll Cardiol. 1997; Vol. 30: 8–18.
204. Kass DA, Kelly RP. Ventriculo-arterial coupling: concepts, assumptions, and applications. Ann Biomed Eng 1992. Vol. 20: 41–62.
205. Kawaguchi M, Hay I, Fetics B, Kass DA. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction:

implications for systolic and diastolic reserve limitations. Circulation 2003. Vol. 107: 714–720.
206. Epstein F.H. MRI of left ventricular function. J Nucl Cardiol 2007. Vol. 14: 729–744.