

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ

КЛИНИКА ПО НЕФРОЛОГИЯ

Д-р Атанас Иванов Кундурджиев

**КАРДИОРЕНАЛЕН СИНДРОМ –
КЛИНИКОИНСТРУМЕНТАЛНА ДИАГНОЗА И
ПРОГНОЗА**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

На дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен
“Доктор”

Научна специалност 03.01.15 “Нефрология”

София, 2013 г.

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ

КЛИНИКА ПО НЕФРОЛОГИЯ

Д-р Атанас Иванов Кундурджиев

**КАРДИОРЕНАЛЕН СИНДРОМ –
КЛИНИКОИНСТРУМЕНТАЛНА ДИАГНОЗА И
ПРОГНОЗА**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

На дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен
“Доктор”

Научен ръководител:

Проф. д-р Борис Илиев Богов, д.м.

Рецензенти:

Проф. д-р Нина Гочева, д.м.н.

Проф. д-р Райна Робева, д.м.н.

София, 2013 г.

Дисертационният труд е представен на 228 страници, съдържа 70 фигури и 19 таблици. В библиографията са включени 359 заглавия 37 на кирилица и 322 на латиница. Във връзка с дисертационния труд са реализирани 15 публикации, 10 участия на научни форуми страната, 10 участия в чужбина и едно участие в монография. Дисертационният труд е обсъден в Катедрата по вътрешни болести и е насочен за защита пред научно жури в състав:

1. Проф. д-р Борис Илиев Богов, д.м. – УМБАЛ „Александровска”
2. Проф. д-р Нина Николова Гочева, д.м.н. – външен за МУ. Национална кардиологична болница.
3. Проф. д-р Валентин Христофоров Икономов, д.м.н. – външен за МУ. УМБАЛ „Света Марина” Медицински университет Варна
4. Доц. д-р Борислав Георгиев Георгиев, д.м. – външен за МУ. Национална кардиологична болница
5. Проф. д-р Райна Теодосиева Робева, д.м.н. – УМБАЛ „Свети Иван Рилски”

Резервни членове:

1. Проф. д-р Христо Иванов Кожухаров, д.м.н. – външен за МУ
2. Проф. д-р Боряна Петрова Делийска, д.м.н. – УМБАЛ „Царица Йоанна”

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 15.11.2013 г. в 14:00 часа в Аулата на УМБАЛ „Свети Иван Рилски”. Материалите по защитата са на разположение в секретариата на Катедра вътрешни болести на ул. „Георги Софийски” №1

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ НА КИРИЛИЦА И НА ЛАТИНИЦА	5
1. ВЪВЕДЕНИЕ.....	7
2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	10
2.1. Цел на изследването	10
2.2. Задачи на изследването	10
3. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.....	11
3.1. Материали.	11
3.2. Методи.	13
4. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	20
4.1. Разпределение на пациентите по основни рискови фактори в отделните групи	20
4.2. Ехографски промени на бъбреците, сърцето и каротидните артерии свързани с възрастта	21
4.3. Промени в бъбречния кръвоток при бъбречно заболяване, бъбречна недостатъчност и при трансплантирани.	24
4.4. Промени в показателите на сърцето при бъбречно заболяване, бъбречна недостатъчност и при трансплантирани.	27
4.5. Промени в показателите на каротидните артерии при бъбречно заболяване, бъбречна недостатъчност и трансплантирани.....	41
4.6. Диагностично-прогностични модели.	46
5. ПРИЛОЖНО-ПРАКТИЧЕСКА ПРОГРАМА ЗА ПРОГНОЗИРАНЕ	51
6. ИЗВОДИ.....	55
7. ПРИНОСИ	57
8. ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ НА НАУЧНИ ФОРУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	58

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ НА КИРИЛИЦА И НА ЛАТИНИЦА

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

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

1. ВЪВЕДЕНИЕ

След като през 1990г. Guyton описва взаимодействието и нормалните механизми за контрол на екстрацелуларния обем и системната циркулация от страна на бъбреците, повече от 10 години в клиничната медицина този въпрос не се изучава задълбочено. През този период усилията са насочени към изследване на сърдечносъдовия риск при бъбречно болни. През 2004 г. Работна група на The NHLBI (National Heart, Lung, Blood Institut) на среща в Мас Lean щата Virginia с тревога отбелязва, че знанията ни за сърдечната недостатъчност в условията на бъбречна недостатъчност са с критични пропуски и е необходимо да се вземат спешни мерки. Според работната група тези болни рутинно се изключват от клиничните проучвания и в голяма степен лечението им се води емпирично. Терминът „кардиоренален синдром” се въвежда като работен. През следващите години темата се разработва изключително интензивно, поради важността на проблема, трудностите в диагностиката и лечението, голямата смъртност и високите разходи на здравните системи.

Широките параметри, в които си взаимодействат двата органа при здрави, силно се стесняват при болни с кардиоренален синдром. Това ги прави особено чувствителни към външни въздействия (обемно натоварване, натоварване с натрий, екстракорпорална циркулация и др.) Терапевтичният отговор е недостатъчен и това води до рязко увеличаване на смъртността.

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

влошават гломерулната филтрация. В скорошен метаанализ на публикуваната литература Smit et al. съобщават, че 63% от пациентите със сърдечна недостатъчност имат някаква степен на бъбречно увреждане. При проучването ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) се установява, че само 9% от пациентите над 75 г. са с нормален креатининов клирънс. С удължаването на средната продължителност на живота делът на възрастните хора се увеличава и здравните системи трябва да отговорят на повишените потребности. Диагностиката и лечението на пациентите с хронични бъбречни заболявания и техните усложнения изисква изключително много средства. През 2006 г. са изразходвани една четвърт от средствата на Medicare в САЩ за тяхното лечение, като тези средства са нарастнали петкратно в сравнение с 1993 г. Ранната диагностика и скрининга на бъбречните заболявания все повече се налагат в световен мащаб.

Обикновено кардиолозите гледат на хемодинамиката от „кардиологична” гледна точка, а нефролозите - от „нефрологична”, като често се губи общия поглед и не се отдава голямо внимание на факта, че дори и нетежка дисфункция на единия или още повече и на двата органа води до значително намаляване възможностите на организма за хемодинамична реакция и приспособяване. Обичайно хемодинамиката се изследва с ангиографски методи, изискващи скъпа апаратура и използване на контрастна материя с рискове за влошаване на бъбречната функция. Навременното диагностициране и последващо проследяване на болните с кардиоренален синдром с модерни, с големи диагностични способности, достъпни и безвредни образни методи придобива все по-актуално значение. С развитието на ехографската техника и с все по-задълбоченото изследване на възможностите и тя се наложи като такъв метод и все по-широко се използва.

В настоящият дисертационен труд се проучват възможностите на метода при комплексно използване, не само за преценка на кардиоваскуларния риск, но и за установяване на подлежащо бъбречно заболяване. В голяма степен кардиореналния синдром се разглежда от позицията на неговите хемодинамични особености. Определят се характеристиките на рисковата хемодинамика застрашаваща болните. Изработена е система за бърза ориентация за състоянието на бъбречната функция по данни от изследване на сърцето и съдовете. Проучена е възможността някои показатели на сърцето и съдовете да се използват за пасивен скрининг на хронично бъбречно заболяване и хронична бъбречна недостатъчност.

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

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

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

2.1. Цел на изследването

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

2.2. Задачи на изследването

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

1. Да се изследва честотата и тежестта на обичайните рискови фактори.
2. Да се изследват показателите на вътрешбъбречния кръвоток (резистивен индекс, пикова скорост и крайна диастолна скорост)
3. Да се изследва ехокардиографски миокардната структура (наличие на калцификати, размери на сърдечните кухини, анатомия и морфология на клапния апарат, наличие на лявокамерна хипертрофия, регионална кинетика).
4. Да се изследва систолната функция на сърцето (EF, FS) и Sm, диастолната функция посредством трансмитралния кръвоток (E, A, E/A, DT, IVRT) и чрез TDI (Em, Am и Em/Am) и налягането на лявокамерно пълнене, посредством комплексна оценка и чрез отношението E/Em.
5. Да се изследва дебелината на интима-медиа комплекса (IMT) на общите сънни артерии, наличието на атеросклеротични плаки и кръвотока им (резистивен индекс, пикова скорост и крайна диастолна скорост).
6. Да се изследват взаимовръзките между ехографските показатели на бъбреците, сърцето и каротидните артерии.
7. Да се изградят прогностични модели и се изготви приложно-практическа програма за тях.

3. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

3.1. Материли.

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

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

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

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

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

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

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

Таблица 1. Възрастово-полова характеристика по групи

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

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

- Пациенти с остра и хронична изострена сърдечна недостатъчност;
- Пациенти с остра и хронично изострена бъбречна недостатъчност;
- Пациенти със сърдечна честота по-голяма от 90 уд./мин. и по-малка от 50 уд./мин. по време на изследването;
- Пациенти с артериално налягане по-високо от 140/90 mm/Hg по време на изследването;
- За изследване на показателите - големина на лявото предсърдие и диастолен кръвоток са изключени пациентите с предсърдно мъждене;
- Пациенти с вродени сърдечни пороци, първични кардиомиопатии, ревматични клапни болести.

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

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

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

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

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

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

3.2.Методи.

Изследванията са проведени чрез стандартизирани и валидирани методи:

3.2.1. Анкетен метод

Използван е стандартен въпросник, включващ запитване относно тютюнопушене, захарен диабет, прием на медикаменти и сърдечносъдов коморбидитет. Коронарна атеросклеротична болест се приема при пациенти с данни за прекаран миокарден инфаркт и/или претърпяли коронарна ангиопластика, стентирание или байпас хирургия. При пациенти с анамнеза за мозъчен инсулт, каротидна ендартеректомия или стентирание се приема наличието мозъчносъдова болест. И накрая, при пациенти, които са претърпели нетравматична ампутация на долен крайник, ангиопластика, стентирание или байпас хирургия на артерия на долен крайник, се приема наличието на периферно-съдова болест. Пациентите са разделени на непушачи, активни пушачи и бивши пушачи.

3.2.2. Клинични методи

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

3.2.2.1. Антропометрични методи

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

3.2.2.2. Лабораторни методи

Използвана е класификацията на KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. Гломерулната филтрация е изчислена по формулата на Cockcroft-Gault. На всички болни са изследвани хемоглобин, хематокрит, урея, креатинин,

пикочна киселина, калций, фосфор, албумин, холестерол, LDL, HDL, VLDL, триглицериди, албумин, количество белтък в урината, общо изследване на урина. За патологични са приемани стойности на хемоглобина по-малки от 130 g/dl за мъже и 120 g/dl за жени. За патологични са приемани следните стойности при изследване на липидния профил: общ холестерол ≥ 5.5 mmol/l; LDL ≥ 3.5 mmol/l; HDL ≤ 1.29 mmol/l за жени, ≤ 1.02 mmol/l за мъже; триглицериди ≥ 1.7 mmol/l.

3.2.2.3. Инструментални методи

На всички болни е направена ЕКГ.

3.2.2.3.1. Ехографско изследване на бъбреците

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

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

изследван и венозния бъбречен кръвоток. Ехографското изследване на трансплантирания бъбрек се извършва лесно, тъй като е повърхностно разположен. Важно е да се преценява добре силата на натиск с трансдюсера, тъй като от непремерения натиск може да се повлияе и кръвотока и да покаже нереални стойности, а и да се получат усложнения.

3.2.2.3.2. Ехографско изследване на сърцето

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

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

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

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

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

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

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

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

Пулмоналното налягане е определено чрез времето на акцелерация на пулмоналния кръвоток. За повишено пулмонално налягане се приема, когато времето на акцелерация е под 100 msec. Точно се определя пулмоналното налягане чрез измерване на пиковата скорост на регургитационния джет през трикуспидалната клапа, чрез заложена в софтуера на апарата формула. За повишено сме приемали систолно пулмонално налягане >35 mm.Hg (норма до 25 mm.Hg).

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

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

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

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

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

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

3.2.2.3.3. Ехографско изследване на каротидните артерии.

Общите каротидни артерии са скенирани в двуразмерен режим (B-mode) в лонгитудинална и трансверзална проекция, допълнително е използван и цветен Доплер. При обичайна настройка на апарата за артерия

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

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

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

ехокардиография като са изследвани сърдечната анатомия, систолната и диастолната функция, оценено е пулмоналното налягане. Направена е и ехография на каротидните артерии като са измерени IMT и CAR1 и е отбелязано наличието или отсъствието на плаки. В дизайна на изследването е заложено всички тези дейности да се извършат едноактно от един изследовател. За почти всички пациенти е запазена надлежна фотодокументация.

3.2.3. Статистически методи

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

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

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

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

Влиянието на фактора бърбечно заболяване е проверено с **дисперсионен анализ (ANOVA)** или алтернативния непараметричен **тест на Kruskal-Wallis**.

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

4. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Изследването няма за задача да проучва отделните рискови фактори и не бе насочено към изследване на кардиоваскуларния риск, но те бяха анализирани като база при която са получени съответните ехографски показатели.

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

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

Артериална хипертония имат 74,3% от групата с ХББ 85,0% от групата с ХБН, 88,9% от трансплантираните и 100% от хемодиализно болните. Не установяваме сигнификантна разлика в честотата на артериалната хипертония между отделните групи в изследваните от нас болни ($p=0,0636$).

Несигнификантна е разликата в честотата на протеинурията между отделните групи ($p=0,0636$).

Захарен диабет при нашите изследвания имат 37,1% от групата с ХББ, 21,7% от групата с ХБН, 5,3% от групата на хемодиализа и 11,1% от трансплантираните. Между различните групи болни има сигнификантна разлика в честотата на захарния диабет ($p=0,0279$)

С намаляването на гломерулната филтрация един силен рисков фактор – протеинурията намалява ($p=0,0026$), докато друг много силен рисков фактор – анемичния синдром се задълбочава ($p<0,0001$).

Дислипидемията, като важен рисков фактор показва сигнификантна разлика в честотата между отделните групи ($p=0,0018$). Значително се повишава нейната атерогенност с влошаването на бъбречната функция, преди всичко за сметка на намаляване на HDL ($p=0,0002$).

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

Серумния калций прогресивно намалява с влошаването на гломерулната филтрация ($p<0,001$), а стойностите на серумния фосфор прогресивно се повишават ($p<0,0001$). При групата след трансплантация средните стойности на серумния фосфор са близки до тези на контролната група ($p=0,0832$).

При изследваните от нас болни няма сигнификантна разлика в честотата на прекараните миокарден инфаркт ($p=0,03449$), мозъчен инсулт ($p=0,01791$) и периферна съдова болест ($p=0,04935$).

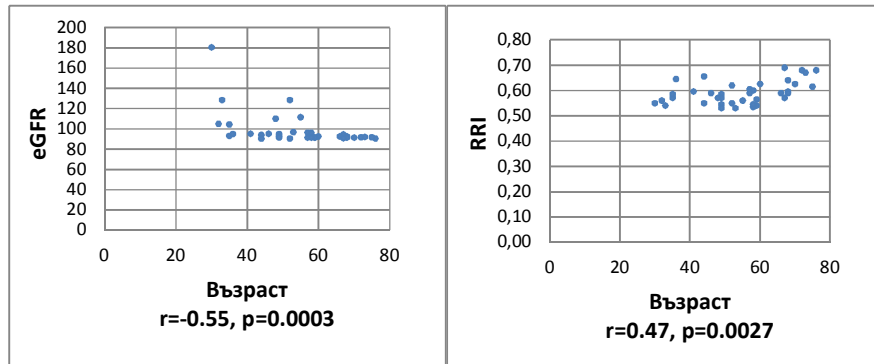
Наблюдава се значима връзка между степента на бъбречното увреждане и наличието на калцификати по аортата, митралния клапен пръстен, предимно задното митрално платно и подклапния апарат ($p=0,0327$). Честотата на плаките на каротидните артерии не показва такава връзка ($p=0,372$). Нашите наблюдения съвпадат с тези на други автори, че няма връзка между тежестта на бъбречната недостатъчност и честотата на атеросклеротичните плаки.

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

Здравите контроли бяха подбрани да са възрастово съотносими към другите групи и от посочените резултати се вижда промяната на някои параметри с възрастта. За да преценим връзката на показателите с възрастта, здравите контроли ги разделихме на три възрастови групи. Участниците в проучването бяха без обичайните рискови фактори и с нормални стойности на контролираните лабораторни показатели.

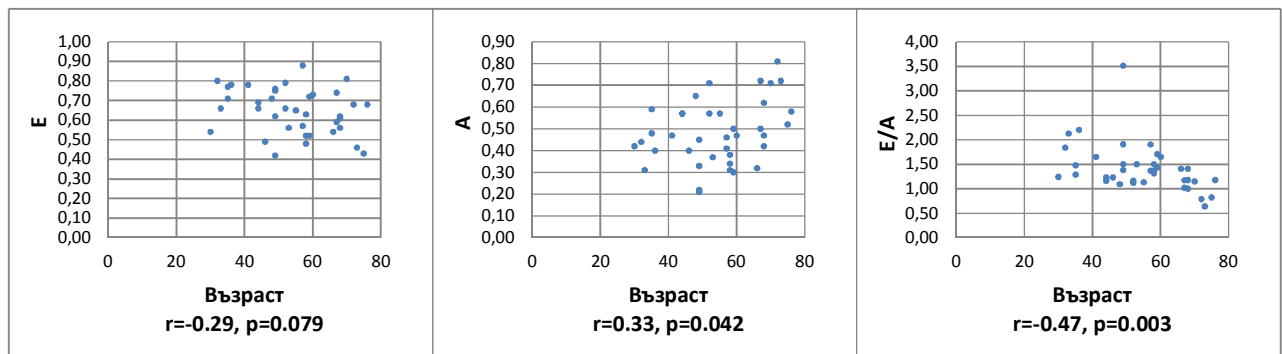
Резистивният индекса на бъбреците се покачва с възрастта, но рядко достига стойности по-големи от 0,70. При нашите изследвания стойностите на RRI се движат от 0,53 до 0,69 с медиана – 0,59. Бъбречният

резистивен индекс се променя сигнификантно с напредване на възрастта ($p=0,0027$ при корелационен коефициент $r=0,42$) (Фигура 1).



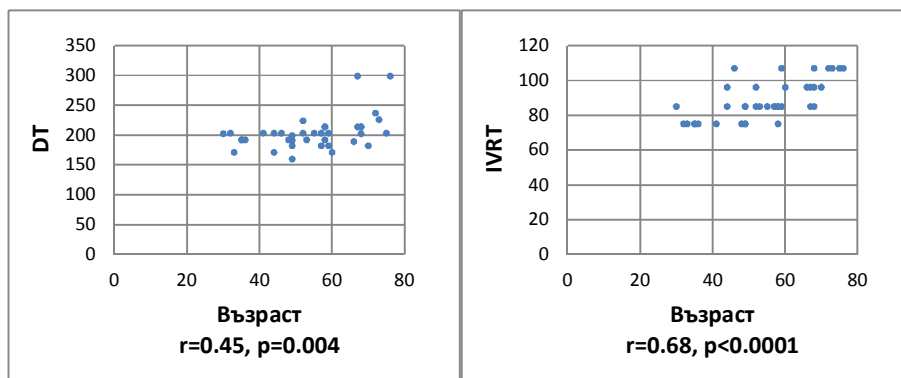
Фигура 1. Корелационна връзка между възрастта и някои бъбречни показатели.

Лявокамерната мускулна маса и индекс не се променят съществено с възрастта. За отношението E/A нашите резултати показват силна зависимост от възрастта и обикновено след 65г. то е трайно < 1 . ($r=0,47$ и $p=0,003$) (Фигура 2).



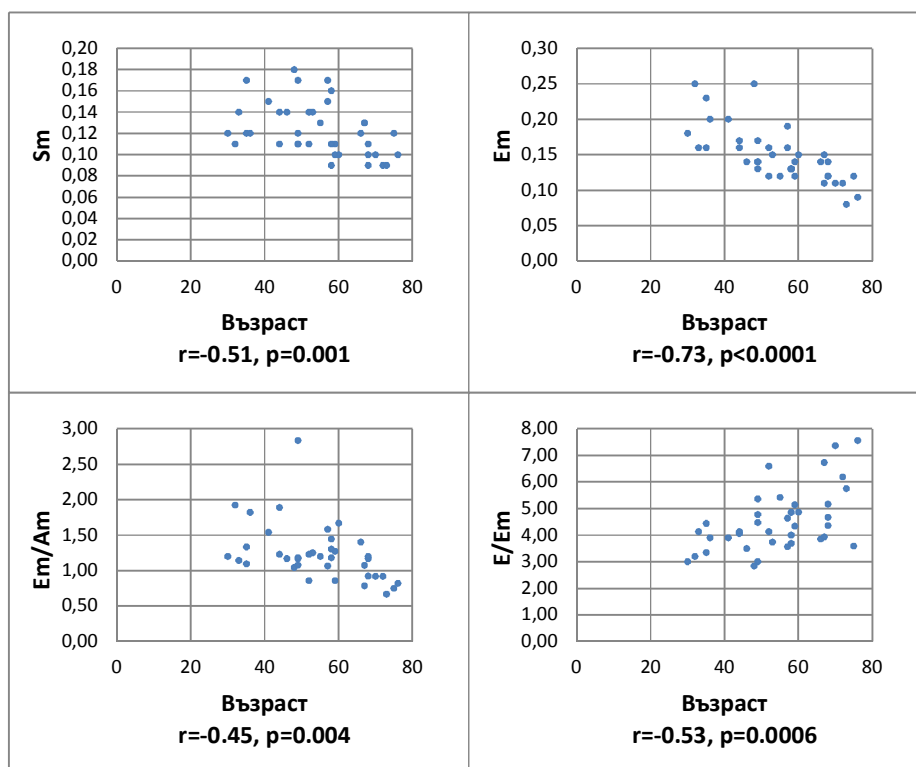
Фигура 2. Корелационна връзка между възрастта и показателите E-вълна, A-вълна и отношението E/A.

С възрастта се удължават сигнификантно DT ($p=0,004$) и IVRT ($p=0,0001$). Диастолната дисфункция при възрастни не е свързана с лявокамерна хипертрофия, уголемено ляво предсърдие и повишено налягане на лявокамерно пълнене.



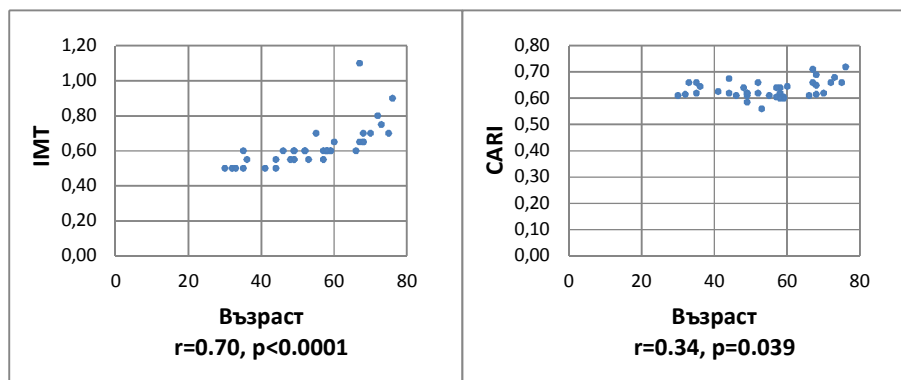
Фигура 3. Корелационна връзка между възрастта и показателите DT и IVRT.

Най-силна е корелационната връзка с възрастта на показателя Em ($r=0,73$) (Фигура 4).



Фигура 4. Корелационна връзка между възрастта и показателите Sm, Em, Em/Am, E/Em.

С възрастта нараства и дебелината на ИМТ, но рядко достига стойности над 1 mm ($r=0,70$ при ($p=0,0001$)). Промените в СARI с възрастта са много по-малки ($r=0,34$ при $p=0,039$). (Фигура 5).



Фигура 5. Корелационна връзка между възрастта и показателите IMT и CARI.

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

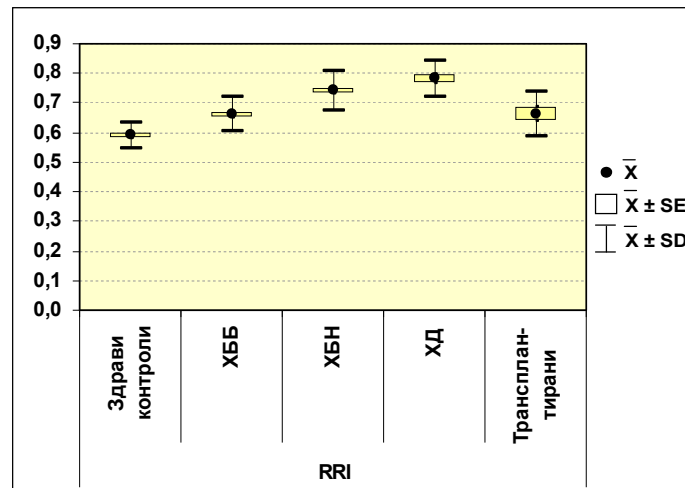
RRI от една страна се променя с възрастта, но от друга страна при бъбречно заболяване зависи от основният патологичен процес и е в обратна корелация с креатининовия клирънс. С напредването на бъбречната недостатъчност резистивния индекс на бъбреците се увеличава значително и се наблюдава сигнификантна връзка ($p<0,0001$). Сигнификантна е връзката и с пиковата ($p=0,0007$) и с крайната диастолна скорост ($p<0,0001$) (Таблица 2).

Таблица 2. Тестова статистика – резултати от теста ANOVA.

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

От (Фигура 6) се вижда, че RRI е сигнификантно по-висок при групата с ХББ в сравнение със здравите контроли ($p<0,0001$) и се увеличава също със сигнификантна разлика при болните с ХБН и тези на хемодиализно лечение ($p<0,0001$). RRI е по-нисък значително при групата след бъбречна трансплантация и има тенденция към нормализиране

($p=0,003$). Няма сигнификантна разлика в пиковите скорости между здравите контроли и пациентите с ХББ ($p=0,9102$), но има изразена сигнификантна разлика между диастолните скорости между двете групи ($p=0,0006$). Средните стойности на тези две скорости са представени на (Фигура 7) и (Фигура 8).

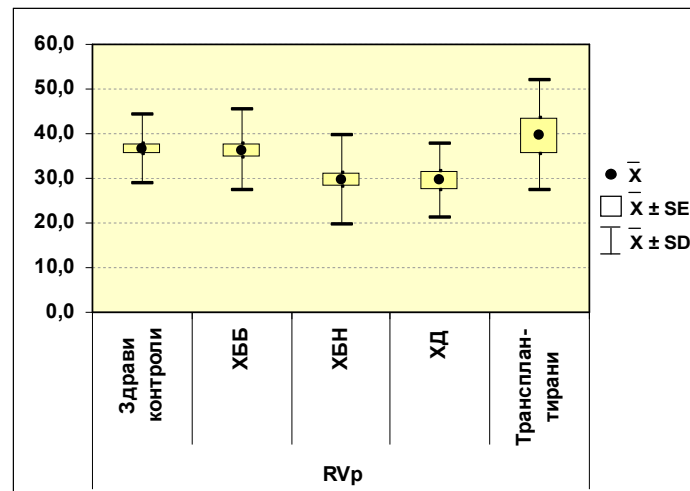


Фигура 6. Средни стойности на бъбречния резистивен индекс (RRI).

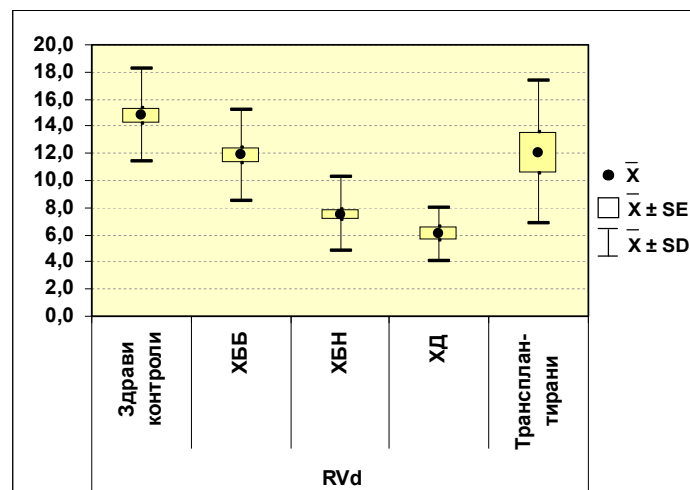
Резистивният индекс на бъбреците е по-висок при групата с ХБН в сравнение с тези с ХББ, което показва, че разликата между систолната и диастолната скорост се увеличава. Сistolната скорост намалява сигнификантно ($p=0,0021$), но намалява още повече диастолната скорост ($p<0,0001$). Много интересни са данните при сравняване на тези показатели между групите с ХБН и ХД. Има сигнификантно значимо, но не голямо покачване на RRI ($p=0,0245$), систолната скорост не се променя значимо ($p=0,9520$) и отново повишението на RRI се дължи на сигнификантното намаляване на диастолната скорост ($p=0,0218$).

В достъпната ни литература сме срещали множество статии анализиращи повишаването на резистивният индекс с влошаване на бъбречната функция, но не сме срещнали пручване анализиращо

промените на отделните съставни части, а именно динамиката на пиковата и диастолната скорост.



Фигура 7. Средни стойности на пиковата скорост (RVp).



Фигура 8. Средни стойности на диастолната скорост (RVd).

Нашите изследвания показват, че пиковата скорост намалява малко с влошаване на бъбречната функция, но значително повече намалява диастолната скорост. Резултати подобни на нашите се съобщават от Nyland и сътр. в източник по ветеринарна медицина „Small animal diagnostic ultrasound”.

За разлика от останалите тъкани и органи регулацията на бъбречния кръвоток не зависи от метаболизма им, защото само 8% от кръвотока се

използва за метаболитни нужди. Повече от 90% от кръвотока на бъбреците е свързан с функцията им и това е от съществено значение за неговата регулация. Може би значение има и намаления комплайнс на аортата и големите еластични артерии и невъзможността им да служат за еластичен резервоар в диастола. Намалената възможност потенциалната енергия на еластичните артерии да се преръща в кинетична през време на диастолата, вероятно стои в основата на намалената диастолна скорост на вътребъбречните съдове. Тук отново можем да обясним това състояние със засягането на съдовете предимно по артериосклеротичен тип при бъбречна недостатъчност. Такова обяснение прави резонно въвеждането на понятието артериоренален синдром от Gerard London през 2012 г.

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

Резултатите от анализа на връзката между морфологичните и хемодинамични показатели на сърцето и степента на бъбречното заболяване са представени на (**Таблица 3**). От изследваните показатели единствено при E-вълната и Am не се установи връзка.

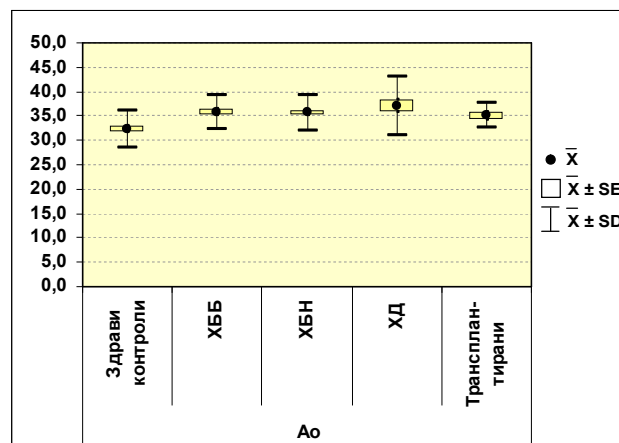
Ние установихме, че между контролната група и болните с ХББ средните стойности на размерите на аортата (**Фигура 9**) са повишени сигнификантно от 32,3 mm на 35,8 mm ($p < 0,0002$). Най-вероятно това се дължи на големия процент хипертоници в групата с ХББ - 74,3%. Не намираме сигнификантна разлика в размерите на аортата между групите с ХББ и ХБН ($p = 0,8926$), с ХБН и ХД ($p = 0,3712$) и групата на ХД и трансплантирани ($p = 0,5973$), но между тях няма и съществена разлика в честотата на артериалната хипертония ($p = 0,0636$).

Таблица 3. Тестова статистика – резултати от теста ANOVA и непараметричния тест на Kruskal-Wallis.

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

(X) – тест на Kruskal-Wallis

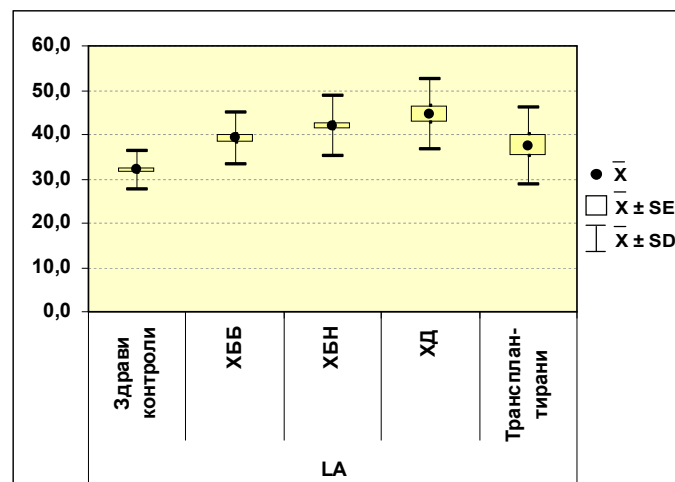
(F) – тест ANOVA



Фигура 9. Средни стойности на аортата (Ao).

Важни са промените, които настъпват в размерите на лявото предсърдие (**Фигура 10**) с влошаване на бъбречната функция, защото те косвено, когато се тълкуват заедно с показателите на трансмитралния кръвоток и лявокамерната хипертрофия показват налягането на лявокамерно пълнене при синусов ритъм, липса на значима клапна лезия и запазена помпена функция.

Отчетливо сигификантна е разликата в големината на лявото предсърдие между здравите контроли и групата с ХББ ($p < 0,0001$). По-малка, но сигнификантно значима е между групите с ХББ и ХБН ($p < 0,0418$). Няма сигнификантна разлика в големината на лявото предсърдие между групата с ХБН и ХД ($p = 0,1615$), но има сигнификантна разлика между групата с ХББ и тези на хемодиализа ($p = 0,0062$). Между хемодиализната група и тази на трансплантираните разликата е сигнификантна ($p = 0,0418$).

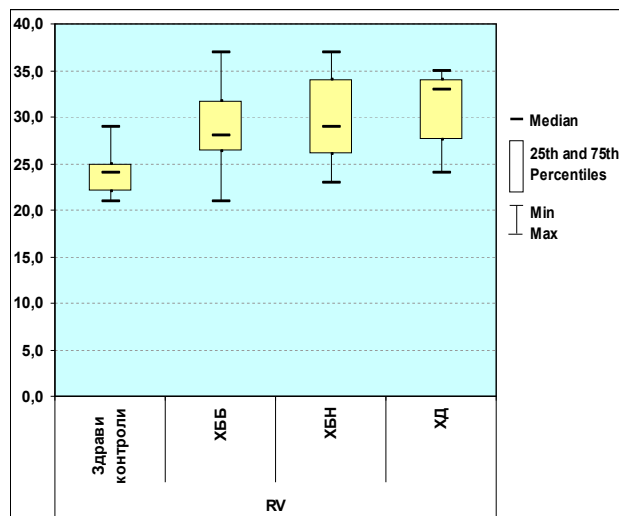


Фигура 10. Средни стойности на лявото предсърдие (LA).

Сигнификантно по-големи размери на дясната камера отчетохме между контролната група и тази с ХББ ($p = 0,0028$), както и между контролната група и групата с ХБН ($p < 0,0001$). Не установихме разлика в големината на дясната камера между групите с ХББ и ХБН ($p = 0,2976$) и между тези с ХБН и ХД. Средните стойности на размерите на този

показател са представени на (**Фигура 11**). В литературата е описана по-голяма честота на дилатация на дясната камера при хемодиализно болни. Смята се, че това се дължи на по-голямата честота на пулмонална хипертония във връзка с артерио-венозната фистула. Нашето изследване не потвърждава тези данни. Ние не намерихме по-голяма честота на пулмонална хипертония при изследваните от нас болни.

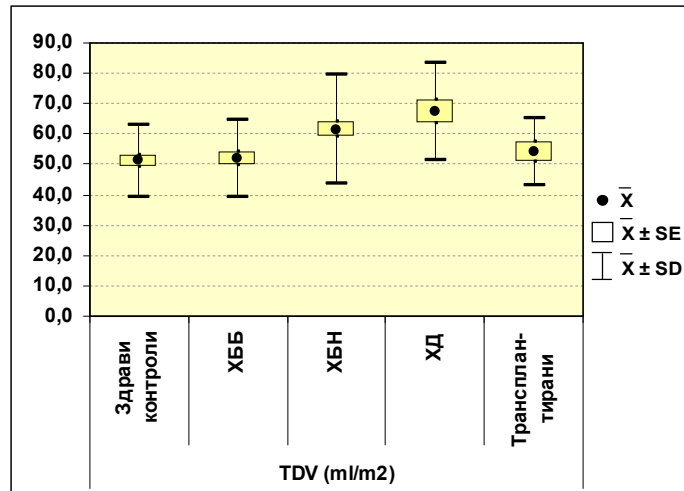
При болни с пулмонална хипертония сме регистрирали двупосочен венозен кръвоток на бъбреците тип „напред-назад”. При този тип кръвоток в систола венозната кръв се движи към трансдюсера и се багри в червено като имитира артериален кръвоток, а в диастола се багри в синьо - нормален цвят за венозния бъбречен кръвоток. Смята се, че в повечето случаи бъбречната венозна конгестия е водещия механизъм за увреждането им при сърдечна недостатъчност, а не както доскоро се приемаше – хипоperfузията.



Фигура 11. Средни стойности на дясната камера (RV)

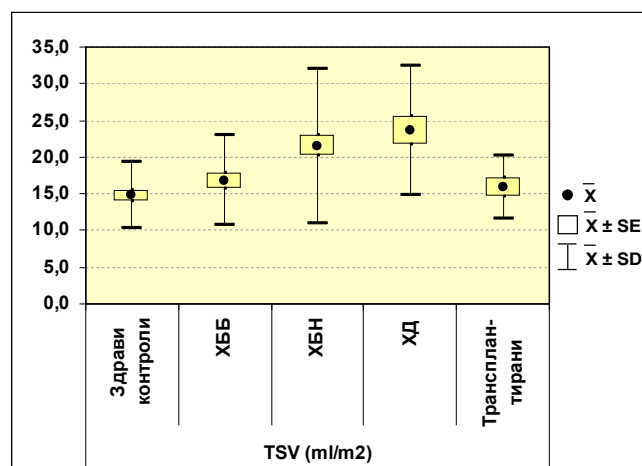
От следващата графика (**Фигура 12**) става видно, че теледиастолния обем не се променя значимо между здравите контроли и групата с ХББ ($p=0,7912$), но се променя значимо между групите с ХББ и ХБН ($p=0,0065$) и незначимо между ХБН и ХД ($p=0,1990$). Значима е промяната на

теледиастолния обем между групите на хемодиализа и трансплантираните, като при последните той намалява ($p=0,0098$).



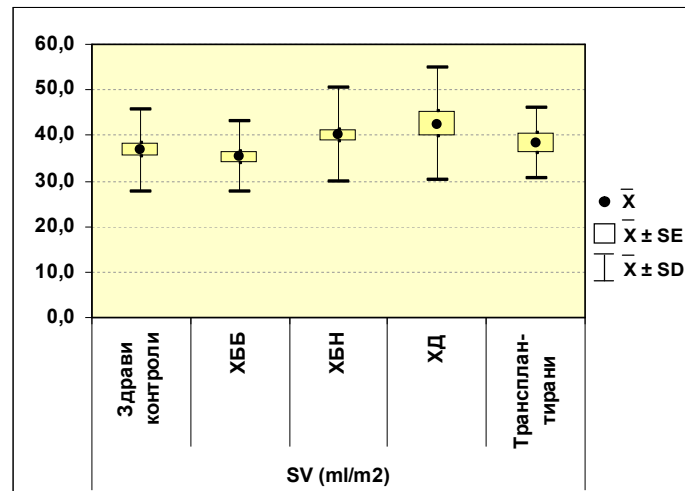
Фигура 12. Средни стойности на теледиастолния обем (TDV)

Телесистолния обем (**Фигура 13**) несигнификантно се променя между контролната група и групата с ХББ ($p=0,1159$), но сигнификантно между групата с ХББ и групата с ХБН ($p=0,0331$). Отново несигнификантна е промяната между групата с ХБН и тази на хемодиализа ($p=0,1085$), но сигнификантна между тази на хемодиализа и трансплантираните ($p=0,0047$).



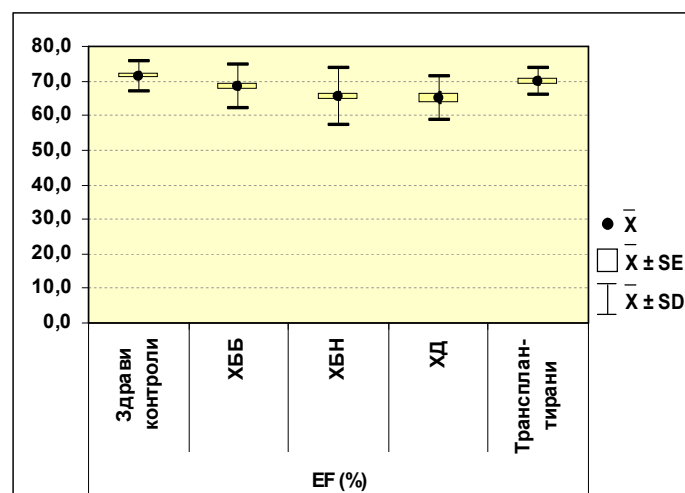
Фигура 13. Средни стойности на телесистолния обем (TSV)

Сигнификантно е увеличението на ударния обем (**Фигура 14**) между групите с ХББ и ХБН ($p=0,0213$), но несигнификантно между групите с ХБН и ХД ($p=0,3941$). Няма сигнификантна разлика между ударния обем на хемодиализно болните и трансплантираните ($p=0,1099$). Преразпределянето на течности при хемодиализните процедури също е важен фактор и влияе на сърдечните показатели.



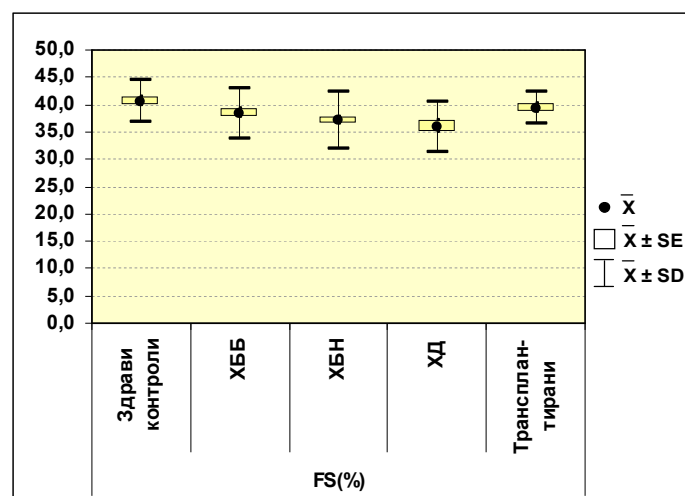
Фигура 14. Средни стойности на ударния обем (SV)

Показателите на помпената функция на сърцето от конвенционалното ехографско изследване и TDI – EF, FS и Sm се разглеждат заедно, за по-голяма прегледност и сравнимост. Средните им стойности са представени на (**Фигури 15, 16 и 17**).



Фигура 15. Средни стойности на фракцията на изтласкване (EF)

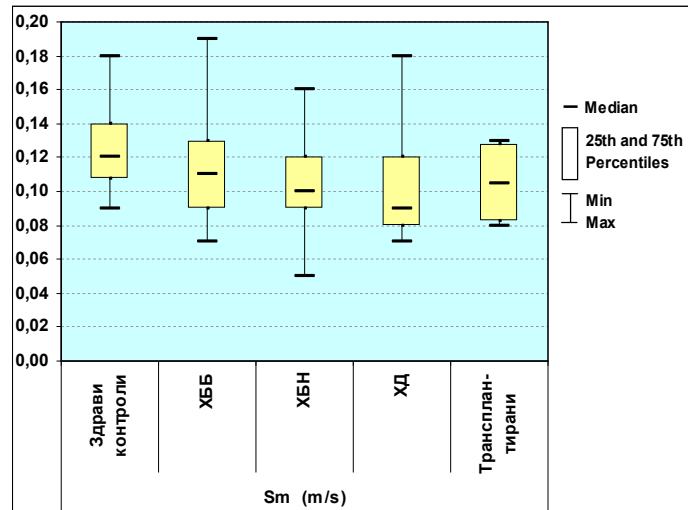
Фракцията на изтласкване (EF) (**Фигура 15**) е сигнификантно намалена при сравняване между контролната група и тази с ХББ ($p=0,0234$). Сигнификантна е разликата между двете групи и при сравняване на фракцията на скъсяване (FS) ($p=0,0320$) (**Фигура 16**). Същевременно показателят Sm от TDI не показва значими различия между тези две групи ($p=0,0976$).



Фигура 16. Средни стойности на фракцията на скъсяване (FS)

Подобни са резултатите и при анализа на стойностите между контролната група и групата на хемодиализа. EF намалява средно от 71,4 на 65,0 ($p=0,0001$), FS от средно 40,6 на 36,0 ($p=0,0002$), а Sm от средно 0,09 на 0,07 ($p=0,0013$) (**Фигура 17**).

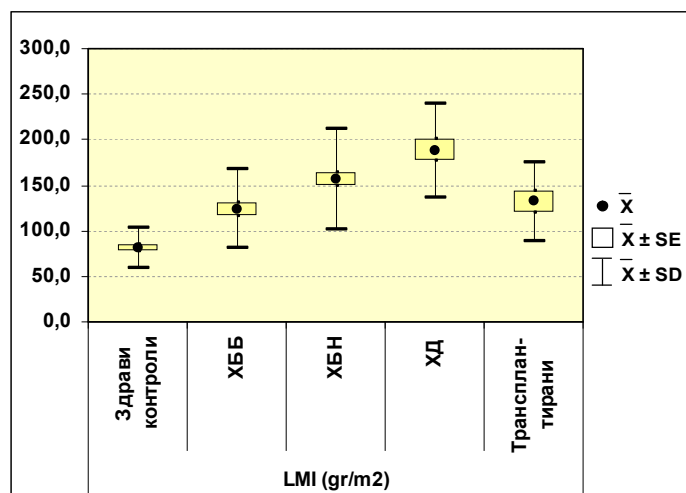
Няма сигнификантна разлика между контролната група и групата на трансплантираните в помпените показатели.



Фигура 17. Средни стойности на систолното движение на митралният клапен пръстен (S_m)

При сравняване на показателя LMI (**Фигура 18**) между контролната група и групата с ХББ се установява нарастване на средните стойности от $80,6 \text{ g/m}^2$ на $124,1 \text{ g/m}^2$ ($p < 0,0001$). Стойностите му нарастват значително при пациентите с ХБН на $156,4 \text{ g/m}^2$ в сравнение с тези с ХББ ($p = 0,0040$). Нарастват значително още при пациентите на хемодиализа и достигат до $187,8 \text{ g/m}^2$ в сравнение с тези с ХБН ($p = 0,0040$), докато при болните след трансплантация отново са в стойности близки до тези с ХББ – $121,3 \text{ g/m}^2$.

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

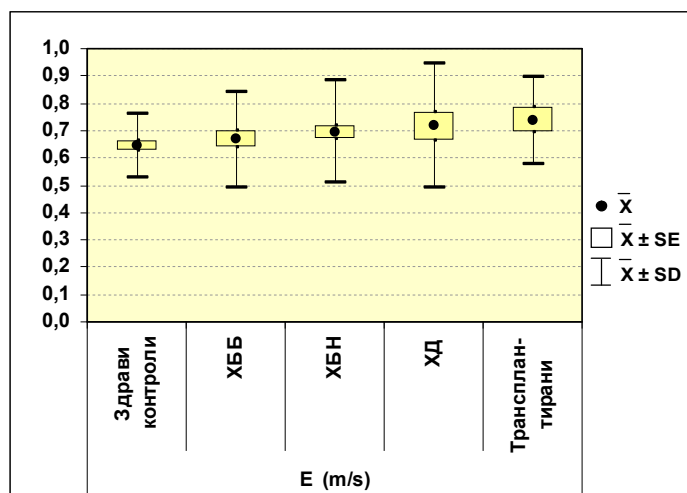


Фигура 18. Средни стойности на индекса на лявокамерната маса (LMI)

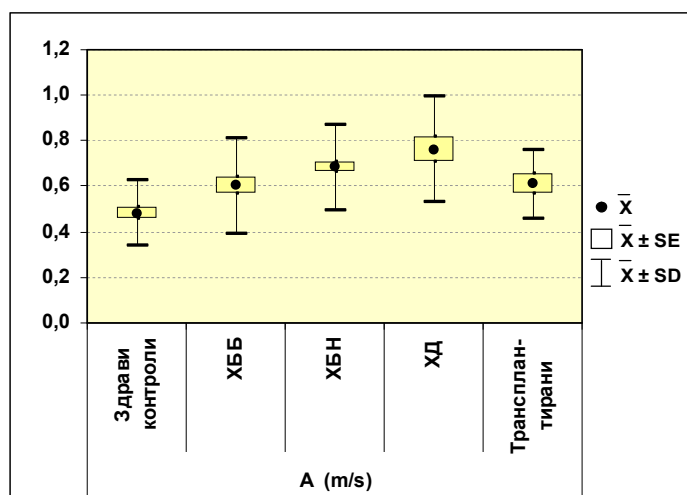
При изследване на показателите, характеризиращи диастолната функция на лявата камера, отново използваме същия комплексен подход за по-добра сравнимост на резултатите и на техните диагностични способности. Изследвахме показателите на трансмитралния кръвоток (DT-децелерационно време, IVRT – време на изообемна релаксация на лявата камера, E вълна, A вълна и E/A съотношение). Тези показатели зависят от преднатоварването и се променят двупосочно в хода на задълбочаване на диастолната дисфункция, като се стига до т.нар. „псевдонормализиране”. Поради това сами по себе си не могат да бъдат надеждни за оценка. Освен това DT, IVRT и E/A показват зависимост от възрастта.

E-вълната при нашите изследвания не показва сигнификантна разлика между отделите групи (**Фигура 19**), но A – вълната показва (**Фигура 20**).

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



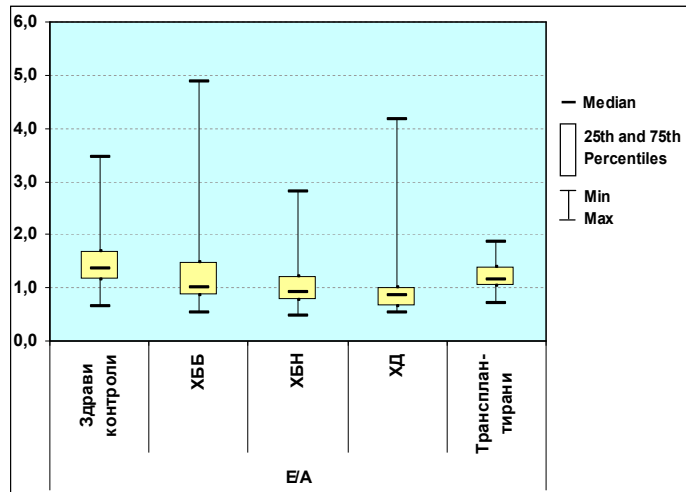
Фигура 19. Средни стойности на E-вълната.



Фигура 20. Средни стойности на A-вълната.

При контролната група E/A отношението (**Фигура 21**) е 1,37, намалява при групата с ХББ на 1,0 ($p=0,0056$), още повече при групата с ХБН – 0,92 ($p<0,0001$) и най-много при хемодиализната група 0,86 ($p<0,0001$). При трансплантантите болни E/A отношението е 1,12 и разликата с контролната група е несигнификантна ($p=0,0633$). Сигнификантна е разликата, макар и не силно изразена между групите с ХББ и ХД ($p=0,0287$).

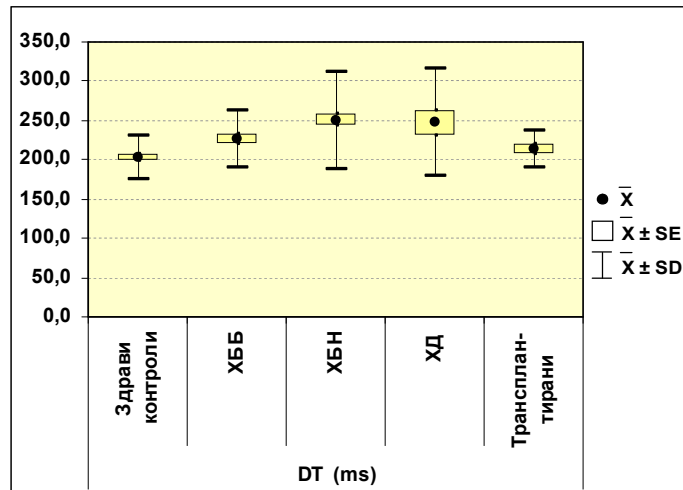
Голямото отношение регистрирано при групите с ХББ, ХД и ХБН на E/A е несъмнено при пациенти с рестриктивен тип диастолна дисфункция.



Фигура 21. Средни стойности на отношението E/A.

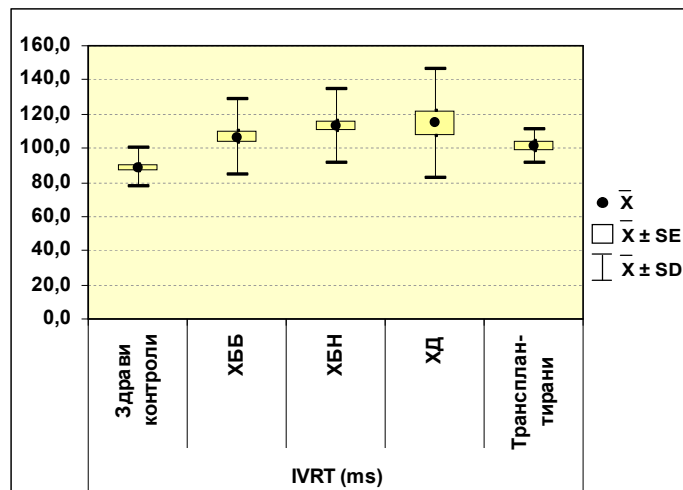
Времето на децелерация (DT) (**Фигура 22**) показва тенденция към удължаване при групите с ХББ, ХБН и ХД. От изнесените данни се вижда, че ако вземем предвид лявокамерната хипертрофия, която много значимо нараства при тези групи, като най-силно изразена е при хемодиализната група и сравним с тенденцията едновременно някои от стойностите на DT при тези болни да са по-малки от 200 msec, то веднага става ясно за нарастване на случаите с рестриктивен тип диастолна дисфункция с напредване на бъбречната недостатъчност. Най-често това се среща при болните на хемодиализа. Подобна връзка можем да направим и като вземем предвид големината на лявото предсърдие и ги използваме съвместно.

Средните стойности на DT при контролната група е 203,1 msec, при болните с ХББ е 225,9 msec ($p=0,0038$), при групата с ХБН е 250,5 msec ($p<0,0001$), а при болните на хемодиализа е леко намалено—246,0 msec ($p=0,0011$). Както се вижда стойностите на DT се движат в много широки граници при пациентите с ХБН и ХД, което отново потвърждава за високи стойности на налягането на лявокамерно пълнене при част от тези болни. Това личи и от паралелните промени на отношението E/Em отразяващ директно налягането на лявокамерно пълнене (**Фигура 27**).



Фигура 22. Средни стойности на времето на децелерация (DT)

По подобен начин се променя и времето на изоволуметрична релаксация на лявата камера – IVRT (**Фигура 23**). Честотата на по-тежка диастолна дисфункция със скъсено време на изоволуметрична релаксация преобладава при болните с ХБН и промените се „уравновесяват”. Подобна е ситуацията и между пациентите с ХБН и пациентите на ХД.



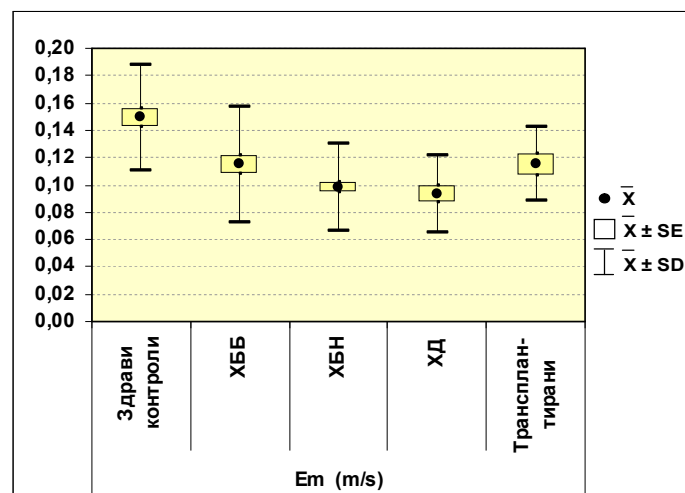
Фигура 23. Средни стойности на времето за изоволуметрична релаксация (IVRT)

Когато показателите, които се променят двупосочно показват сигнификантни различия между групите, това означава, че броя на болните

със забавена релаксация преобладава пред тези с „псевдонормален” и рестриктивен тип диастолна дисфункция.

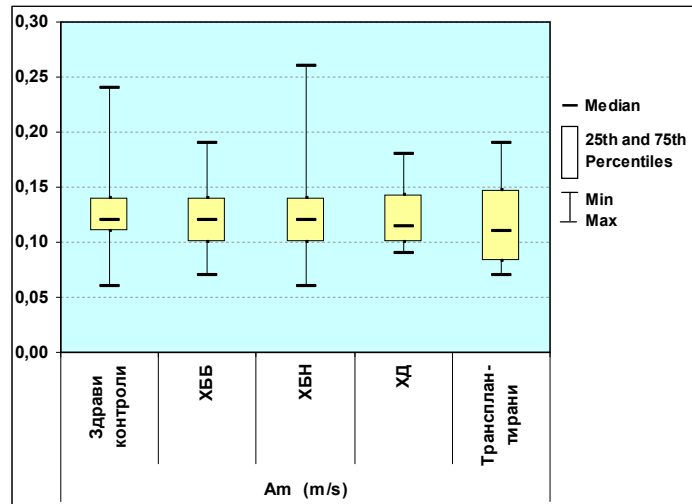
Показателят E_m от TDI (**Фигура 24**) паралелно и еднопосочно намалява с напредването на диастолната дисфункция. Той както и другите показатели, отразяващи диастолната функция от TDI не зависят от преднатоварването и нямат „псевдонормален” образ. Това им придава по-голяма сигурност за преценка и по-голяма независимост при проследяване.

От направените проучвания можем да заключим, че E_m , като показател характеризиращ ранната диастола намалява паралелно и добре корелира с влошаването на бъбречната функция.



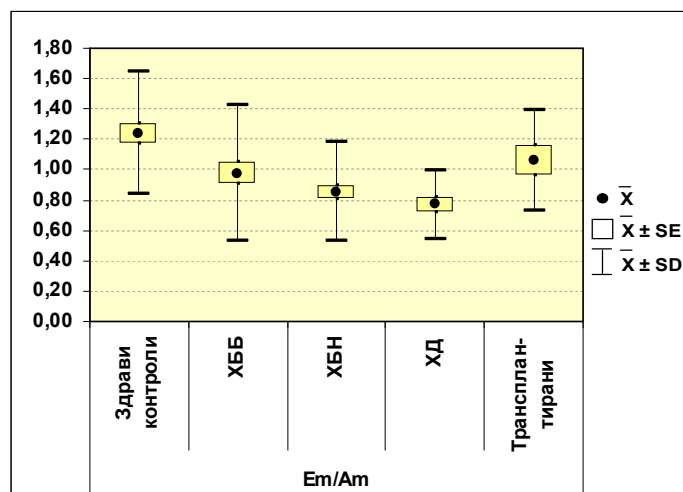
Фигура 24. Средни стойности на ранното диастолно движение на митралният клапен пръстен (E_m).

Показателят, характеризиращ предсърдната фаза при движението на митралният клапен пръстен (A_m), почти не се променя с напредването на бъбречното увреждане, бъбречната недостатъчност и диастолата дисфункция (**Фигура 25**). Ниски стойности на A_m , кореспондиращи с ниските стойности на E_m се срещат само при много тежка и необратима рестриктивна диастолна дисфункция. При изследваните от нас болни не сме установили такава. Може би такива болни са с тежка водеща сърдечна недостатъчност и няма причина да постъпят в нефрологична клиника.



Фигура 25. Средни стойности на (A_m).

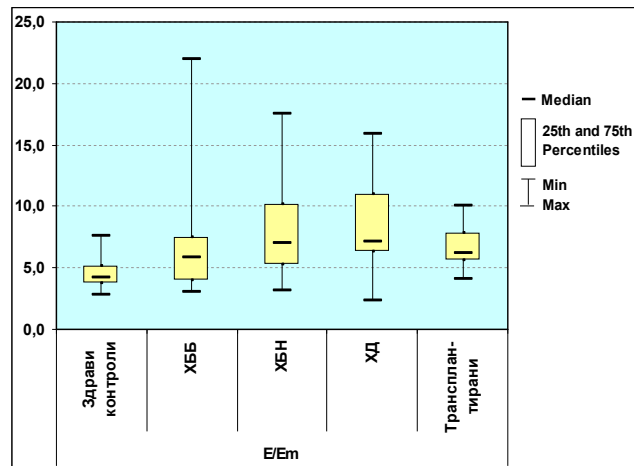
Отношението E_m/A_m (**Фигура 26**) е 1,24 при контролната група и има по-ниски стойности (0,98) при групата с ХББ ($p=0,0096$), намалява на 0,85 при групата с ХБН ($p<0,0001$), на 0,75 при болните на хемодиализа ($p<0,0001$) и отново има по-високи стойности до 0,89 при трансплантантите пациенти ($p=0,0488$).



Фигура 26. Средни стойности на отношението E_m/A_m .

Отношението E_m/A_m се явява като комплексен и чувствителен показател за характеризирание на диастолната функция.

Е-вълната зависи преди всичко от преднатоварването, а Em зависи преди всичко от възможностите за релаксацията на лявата камера. В такъв случай тяхното отношение (**Фигура 27**) може сравнително точно да отрази налягането на лявокамерно пълнене.



Фигура 27. Средни стойности на отношението E/Em.

Средните стойности на контролите е 4,23 , а на пациентите с ХББ – 5,28 и е сигнификантно по-високо, макар и в рамките на нормата ($p=0,0018$). При останалите три групи средните стойности са по-високи от тези на групата с ХББ и разликата е сигнификантна в сравнение с контролите ($p<0,001$).

При съвместно използване на показателите на трансмитралния кръвоток, зависещи от преднатоварването и на TDI, независещи от преднатоварването, съобразени с лявокамерната хипертрофия, големината на лявото предсърдие и помпената функция, преценката на налягането на лявокамерно пълнене може да бъде по-комплексна и по-точна.

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

Проведеният тест ANOVA показва значима връзка на изследваните показатели на каротидните артерии с бъбречното заболяване, като само при показателя CVp не се наблюдава такава връзка (**Таблица 4**).

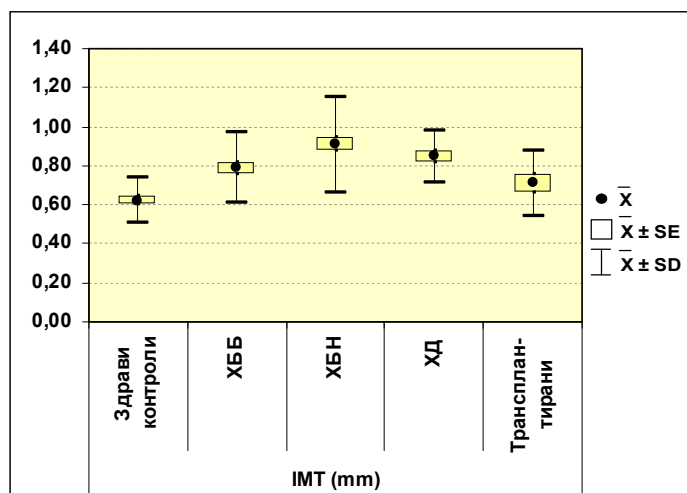
Таблица 4. Тестова статистика – резултати от теста ANOVA.

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

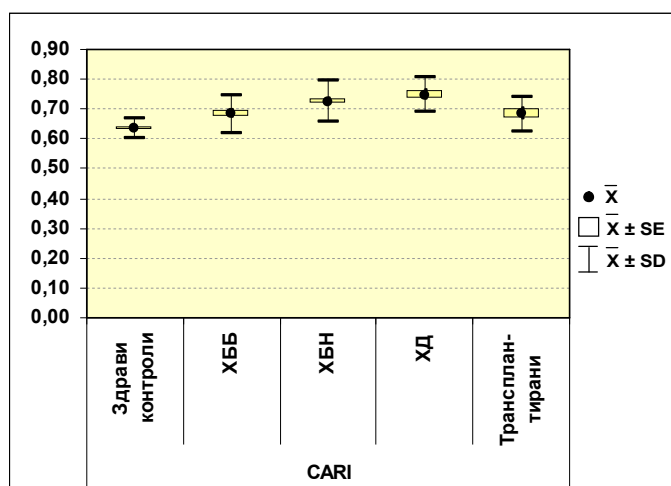
CARl и IMT са сурогатен маркер за субклинична атеросклероза.

Показателни са промените при IMT (**Фигура 28**). При здравите контроли IMT нараства с възрастта и е със средна стойност 0,62 mm, но при болните с ХББ, които са възрастово съотнесими с контролите тя нараства до 0,79 mm ($p<0,0001$) и достига до средна стойност при групата с ХБН – 0,91 mm ($p<0,0001$), като отново в диализната група IMT намалява до 0,85 mm ($p<0,0001$). При трансплантираните болни, стойностите на IMT са по-ниски ($p=0,0498$).

CARl, който е със средна стойност при контролите 0,63 нараства до 0,68 при пациентите с ХББ ($p<0,0001$), нараства още до 0,73 при пациентите с ХБН и до 0,75 при хемодиализно болните. При трансплантираните болни средната стойност на CARl е 0,68 т.е колкото на пациентите с ХББ и сигнификантно по-висока от контролите ($p=0,0321$) (**Фигура 29**).



Фигура 28. Средни стойности на дебелината на интима-медия комплекса (IMT)



Фигура 29. Средни стойности на резистивния индекс на каротидните артерии (CARI)

При хемодиализно болните индекса на лявокамерната маса (LMI) е със значително по-високи стойности. Докато IMT при тях показва пониски стойности в сравнение с тези с ХБН, то CARI обратно, има по-високи стойности. Това може да намери обяснение със сравнително драстичното преразпределяне на течности при хемодиализните процедури и участието на гломус каротикус в регулацията на кръвотока към мозъка. Според някои автори причината е в намалената чувствителност на

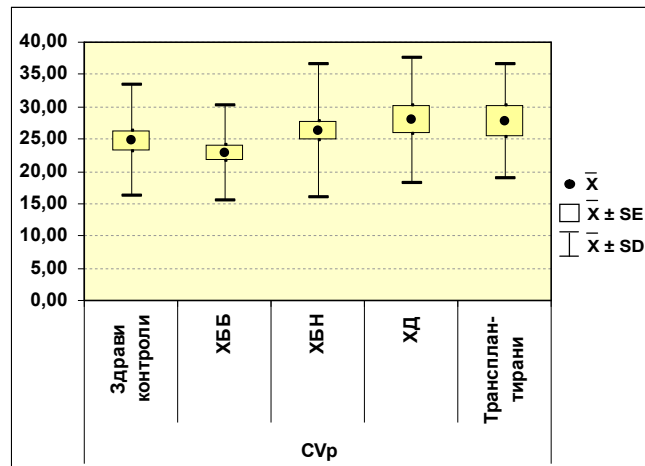
барорецепторите при болните на хемодиализа и повишената симпатикова активност. Предлагат се ежедневни диализи, за да се намали този ефект.

При трансплантираните болни отново има едно привидно несъответствие - без да е сигнификантно задебелена ІМТ има сигнификантно покачване на стойностите на СARI. Обяснението отново трябва да го търсим в предшестващите хемодиализни процедури и вероятно трайно променения съдов тонус на каротидите след това. Подобни резултати получават и Rubinger и сътр. Някои автори съобщават за подобряване на барорефлекторната функция след трансплантация. Тъй като симпатикоадреналната активност и активността на RAAS са в основата на съдовите и сърдечните увреждания при бъбречна недостатъчност, след трансплантация до голяма степен се прекъсва тяхното взаимно утежняващо се взаимодействие и промените могат да претърпят обратно развитие. При ехографското изследване това се проявява в повишение на диастолната скорост и намаление на резистивния индекс, като израз на подобрения комплайнс на съдовете.

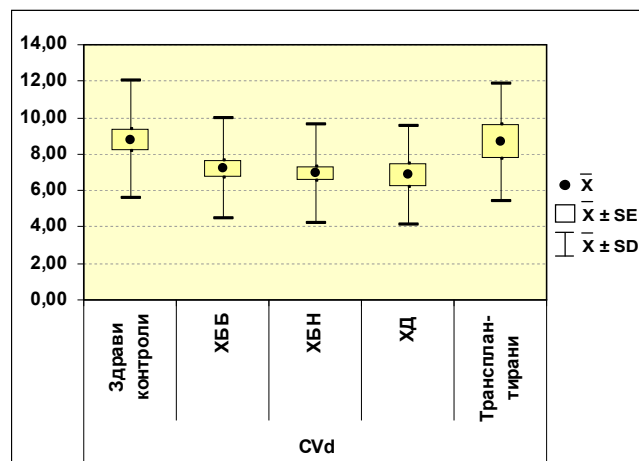
Отново, както и при бъбреците се натъкваме на почти несъществена промяна на пиковите скорости между различните групи (**Фигури 30 и 31**). Увеличаването на резистивния индекс, което се дължи преди всичко на разликата между пиковата и диастолната скорост става за сметка на по-голямото намаление на диастолната скорост.

Средната пиковата скорост при групата с ХББ даже леко намалява от 24,78 sm/sec на 22,85sm/sec ($p=0,3504$), но значително повече намалява диастолната скорост от средно 9,79 sm/sec на 7,19sm/sec ($p=0,0394$). При болните с ХБН пиковата скорост се покачва несигнификантно ($p=0,3504$), докато минималната диастолна скорост намалява сигнификантно ($p=0,0083$). При групата на трансплантираните имаме несигнификантно висока пикова скорост от средно 22,80 sm/sec на 27,85 sm/sec ($p=0,2479$), и несигнификантно по-ниска диастолна скорост от 8,45 sm/sec на 7,0 sm/sec

($p=0,8661$). Това води, обаче до сигнификантно увеличение на резистивния индекс. При хемодиализираните феномена е подобен, но по-изразен. Несигнификантно по-високата пикова скорост ($p=0,2494$) и сигнификантно по-ниската диастолна скорост ($p=0,0327$) водят до по-голямо увеличение на резистивния индекс.



Фигура 30. Средни стойности на CVp.



Фигура 31. Средни стойности на CVd.

Ако анализираме резистивният индекс при каротидните артерии и при бъбречните артерии с влошаване на бъбречната функция можем да направим важния извод, че при каротидните артерии повишаването му се дължи на неголямото увеличение на пиковата скорост и сравнително неголямото намаление на диастолната скорост, докато при бъбречните

артерии се дължи на увеличаване на разликата между пиковата и диастолната скорост в резултат на неголямото намаляване на пиковата скорост и значително по-голямото намаляване на диастолната скорост. В достъпната ни литература, освен получените резултати върху животни от Nyland и сътрудници върху бъбречния кръвоток не сме срещали опити за обяснения на феномена. Не сме срещали и резултати подобни на нашите за обяснение на каротидния кръвоток. Може би отново обяснението трябва да го търсим в особеностите на кръвоснабдяване на мозъка и бъбреците. При мозъка то е силно зависимо от метаболизма и сложната система за регулация, включително и каротидната система осигурява това. При бъбреците кръвоснабдяването не зависи от метаболизма, защото само 8% от него се използва за метаболитни нужди. Промените на кръвотока при бъбречна недостатъчност явно са предимно за съхраняване на жизненоважните за организма функции. Налага се да разгледаме промените в сърцето, каротидните артерии и бъбречните съдове като промени в единен комплекс, имащ основната задача да гарантира хемодинамичната стабилност и органната перфузия при новите патологично променени условия.

4.6. Диагностично-прогностични модели.

4.6.1. Изграждане на прогностични модели.

За разкриване на диагностичен модел по отношение на заболяванията от Група 2 и Група 3 е използвана стъпкова логистична регресия. Болните от група 4 и 5 са изключени от модела по обясними причини – те са вече дефинирани. Въпреки установените значими различия на изследваните показатели между отделните групи, при включване на всички показатели в логистичната регресия, процесът не можеше да бъде завършен и спираше на третата стъпка. При направения анализ се установи, че най-вероятно това се дължи на двупосочните промени на показателите на

трансмитралния кръвоток и тяхната „псевдонормализация” в хода на задълбочаване на диастолната дисфункция. Те бяха изключени от логистичната регресия и след осъществяването и се получиха три модела:

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

След извършения анализ и необходимите проверки при логистичната регресия в моделите остават променливите LMI и CARI и при трите описани дизайна (модели). Резултатите от анализа на логистичната регресия са представени в (Таблица 5)

Таблица 5. Резултати от логистичната регресия.

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

Стойността на Exp(B) на всеки показател показва колко пъти се увеличава шанса за положителен резултат, ако съответния показател се увеличи с единица, а останалите са постоянни. Тъй като резистивния индекс на каротидните артерии (CARI) е показател, който се изменя в

границите 0-1 и на практика измененията му са с 0,01. За да се определи колко пъти се увеличава шанса за положителен резултат при изменение на CARI с 0,01 е необходимо съответната стойност на $\text{Exp}(B)$ да се трансформира по следния начин: $\text{Exp}(B)^* = (\text{Exp}(B))^{(1/100)}$.

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

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

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

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

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

4.6.2. Оценка на диагностичните характеристики на логистичните модели.

С най-голяма прогностична сила останаха LMI и CARI. Ако анализираме данните, които получихме прави впечатление, че при здравите контроли LMI не търпи сигнификантна промяна. CARI търпи сигнификантна промяна с възрастта, но неголяма ($r=0,34$ при $p=0,039$). При напредването на бъбречната недостатъчност това са показателите, които много отчетливо се променят и логистичната регресия отчита степента на тяхната промяна, като най-голяма между всички показатели (**Таблица 6**). При съчетаното им използване за предсказване на ХБН - модел 2: здрави контроли/пациенти с ХБН се установи сензитивност 90,4% и специфичност 89,2%. При построяване на ROC-кривите, площта под кривата при този модел е 0,977.

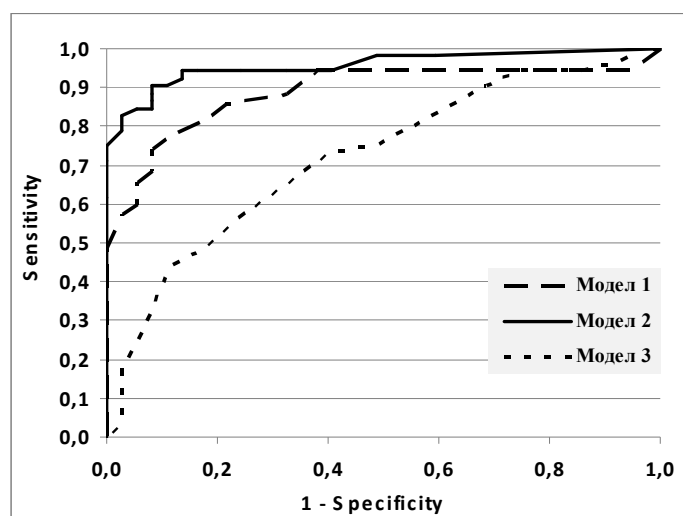
Таблица 6. Основни характеристики на прогностичните модели при гранична вероятност за положителен резултат 0.5

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

Описаните сензитивност и специфичност за отделните модели са при критично ниво на предсказаната вероятност 0.5. При модел 1: здрави контроли/пациенти с ХББ сензитивността е 77,1%, а специфичността 86,5%. Площта под ROC-кривата е 0,886.

Таблица 7. Резултати от ROC-анализа.

Модел	AUC	SE	p	95% CI	
				LB	UB
Модел 1	0,886	0,04	0,0000	0,801	0,972
Модел 2	0,958	0,02	0,0000	0,919	0,998
Модел 3	0,718	0,06	0,0006	0,609	0,826



Фигура 32. ROC-криви при различните модели.

Най-малки са сензитивността и специфичността при модел 3: пациенти с ХББ/ пациенти с ХБН съответно 78,8 % и 45,7%. Площта под ROC-кривата при модел 3 е 0,718.(Таблица 7).

Таблица 8. Чувствителност и специфичност на диагностичните модели при различни стойности на предсказаната вероятност.

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

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

$$ODDS_{\text{модел1}} = e^{(-15.42+0.05.LMI+16.55.CARI)} \quad (1)$$

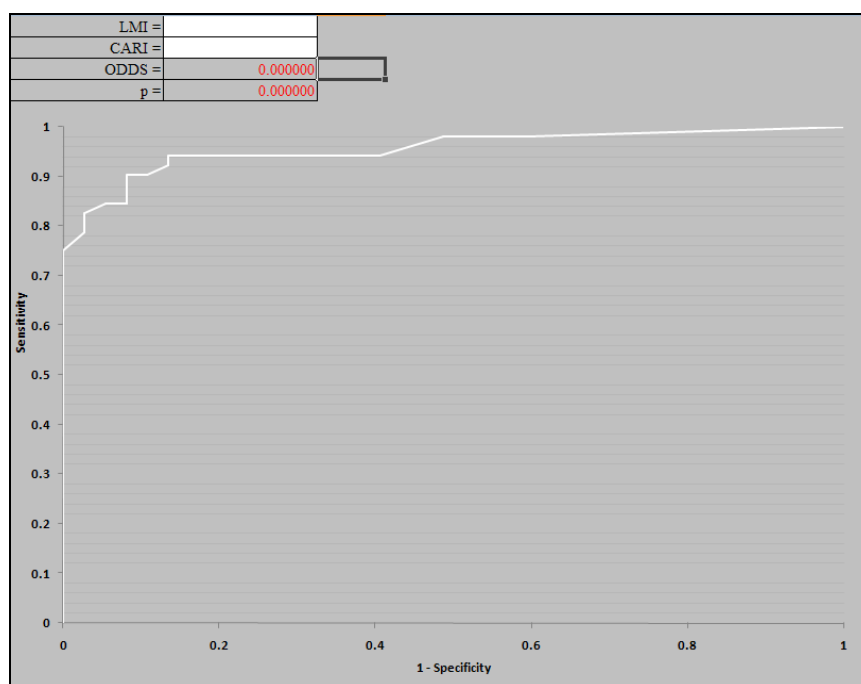
$$ODDS_{\text{модел2}} = e^{(-25.68+0.06.LMI+29.64.CARI)} \quad (2)$$

$$ODDS_{\text{модел3}} = e^{(-6.76+0.01.LMI+8.05.CARI)} \quad (3)$$

5. ПРИЛОЖНО-ПРАКТИЧЕСКА ПРОГРАМА ЗА ПРОГНОЗИРАНЕ

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

На (Фигура 33) е представен основния прозорец на приложението при Модел 2.



Фигура 33. Прозорец на приложната програма при Модел 2.

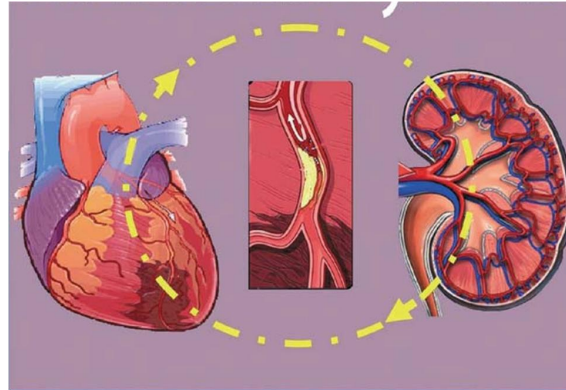
В горния ляв ъгъл се нанасят стойностите на LMI и CARI и заложения софтуер директно представя отношението на шансовете и вероятността от бъбречно увреждане или бъбречна недостатъчност. Такъв продукт е удобен за практиката и може лесно да се използва. След като получи стойностите на CARI и LMI лекарят може да ги нанесе в съответните прозорци и веднага да получи отношението на шансовете за наличие на подлежаща бъбречна патология в зависимост от модела. По абсцисата са нанесени стойностите на специфичността, а по ординатата стойностите на

сензитивността. Изследващият лекар може веднага визуално да се ориентира за техните стойности по бялата линия, която в случая е ROC – кривата. Вижда се, че и при трите модела тя показва стойности на които може да се разчита. Най-изнесена е кривата към горния ляв ъгъл и покрива най-голяма площ при Модел 2. Считаме, че това е моделът, който би предизвикал най-голям интерес за предсказване. Дори да не използват програмата, лекарите от съответните специалности могат да се ориентират за състоянието на бъбречната функция, ако имат в предвид следния факт: При системен процес засягащ едновременно бъбреците, сърцето и съдовете, получени изразени патологични стойности за LMI или CARI с голяма вероятност са свързани с бъбречно увреждане или дори бъбречна недостатъчност. От резултатите, които получихме и анализа, който направихме считаме, че най-големи ползи би имало, за предотвратяване на усложнения при диагностични или терапевтични процедури, при които има риск от влошаване на бъбречната функция. Считаме, че тази практическа програма дава бърза визуална представа и възможност за оценка на един широкосрещан проблем като кардиореналният синдром. Това е основа върху която може да се гради по-нататъшното диагностично и терапевтично поведение.

Кръвообращението работи по законите на хидравликата и на практика представлява една затворена хидравлична система (**Фигура 34**), при която има сложно преразпределение на кръвта в реално време. Образно можем да си представим тази затворена хидравлична система с двата най-важни органа за регулация – сърцето и бъбреците със свързващи елементи – съдовете.

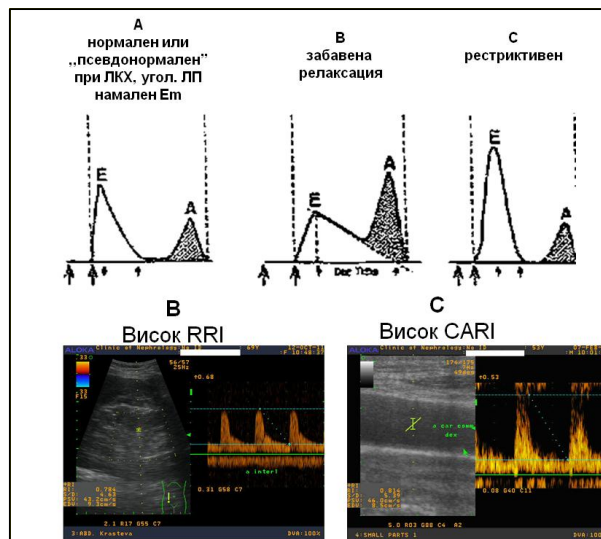
Досега при изследване на хемодинамиката акцента падеше на измерване на налягания в отделни сегменти на системата и функцията на сърцето. Но според нас хемодинамиката е преди всичко движение и разпределение на кръвта в реално време, зависещо основно, както от

функцията на сърцето и бъбреците, така и от състоянието на съдовете. Методът на изследване, който ни дава информация и за трите компонента е именно комплексната мултимодална сонография. Предлагаме бърз начин за оценка на хемодинамиката и въвеждане на понятието „вулнерабилна хемодинамика“.



Фигура 34. Сърце, бъбреци и съдове като единен комплекс от гледна точка на хемодинамиката

На (Фигура 35) сме показали как сонографски може да се получи едновременно информация за функцията на сърцето и бъбреците и да се оцени риска.



Фигура 35. Визулно представяне на вулнерабилната (рисковата) хемодинамика.

Резистивният индекс на бъбречните съдове кореспондира с функцията на бъбреците и спектралната крива при бъбречна недостатъчност има по-остър профил в сравнение с нормалната. Налягането на лявокамерно

пълнене може добре да се прецени като се анализира трансмитралният кръвоток, който зависи от преднатоварването, движението на митралния клапен пръстен чрез TDI, независимо от преднатоварването и тези показатели се съобразят с лявокамерната хипертрофия, големината на лявото предсърдие и помпената функция. Така определяйки налягането на лявокамерно пълнене – един от важните показатели, характеризиращ функцията на сърцето, и съпротивлението на бъбречните съдове – също ключов показател, характеризиращ функцията на бъбреците ние вече можем да имаме представа за два от най-важните фактори на хемодинамиката. Съобразявайки тези показатели със състоянието на съдовете, а именно чрез изследване на един добре познат и проучен съдов сегмент (каротидния), използващ се като сурагатен маркер, ние можем в реално време да оценяваме хемодинамиката на всеки отделен пациент. За нас „пациент с вулнерабилна хемодинамика” е този, който има високо налягане на лявокамерно пълнене при високо съдово съпротивление на бъбреците и високо съдово съпротивление на каротидните артерии. Дори при неголеми физически усилия, натоварване със сол и/или течности „хидравличната система” на този пациент ще пренесе налягането по пътя на най-малкото съпротивление, а именно към белодробното съдово русло (системата с ниско налягане) и той ще развие белодробен оток.

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

6. ИЗВОДИ

1. Комплексното сонографско изследване отразява сравнително точно рефлективното взаимодействие между сърдечносъдовата и отделителната система и моментното състояние на хемодинамиката.
2. С напредването на възрастта резистивният индекс на бъбречния кръвоток (RRI) се повишава. Не се променя съществено сърдечната морфология и помпената функция на сърцето, а се изявява диастолна дисфункция по типа на удължена релаксация, без да се повишава налягането на лявокамерно пълнене. Увеличава се дебелината на интима-медия комплекса и се повишава резистивният индекс на общите каротидни артерии, но без да достигат патологични стойности.
3. С напредване на бъбречната недостатъчност се увеличава резистивният индекс на бъбреците (RRI), преди всичко за сметка на намалената диастолна скорост.
4. С напредването на бъбречната недостатъчност се променя по характерен начин сърдечната морфология и напредват систолната и диастолната дисфункция, като се подобряват значително след трансплантация. Увеличава се и налягането на лявокамерно пълнене като отношението E/E_m директно го отразява и е важен показател при оценката на кардиореналния синдром.
5. Показателите LMI и CARI, които не се променят съществено с възрастта, се променят най-значимо при напредването на бъбречната недостатъчност и могат да служат за изграждане на прогностични модели.
6. Показателите LMI и CARI могат да служат за скрининг на бъбречно заболяване и бъбречна недостатъчност. Всяко увеличаване на LMI с единица увеличава риска за бъбречно засягане с 1,08 пъти и всяко

увеличаване на CARI с 0,01 увеличава риска с 1,35 пъти. Тяхната диагностична и прогностична сила нараства, ако се използват съвместно. Те могат да се включат в приложно-практическа програма за бързо определяне на риска (вероятността) от ХББ и ХБН.

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

7. ПРИНОСИ

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

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

Списък на публикациите

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

- сърдечно-съдови рискови фактори при болни с хронична бъбречна недостатъчност в преддиализен стадий. Нефрология 2006, 21-26
8. М. Любомирова 1, Ат. Кундурджиев1, Я. Симова2, Ст. Денчев2, Б. Киперова2 – Лявокамерна хипертрофия при болни с хронична бъбречна недостатъчност в преддиализен стадий. Нефрология, диализа и трансплантация. Бр.1-2, 27-37, 2007
 9. Ат. Кундурджиев1, Р. Кръстева1, М. Николова,1 М. Крупев2, В. Стойнова3, Р. Джераси1, Б. Киперова1, Ат. Йонков4, М. Цветков5, Ч. Еленков5. Необичаен артериален бъбречен кръвоток при болен с тромбоза на бъбречната вена–значение на образните методи. Рентгенология, Радиология 2008 г. 2; Том XLVII стр. 133-137.
 - 10.А. Кундурджиев. Основни механизми на взаимодействие и увреждане при кардиоренален синдром. Медикарт. Кардиология. брой 1. 2012 г. стр. 60-62
 - 11.А. Кундурджиев, Б. Богов, М. Николова, М. Любомирова.Т. Кундурджиев. Възможности на комплексното ехографско изследване за оценка на кардиоренален синдром. Медикарт. Нефрология. Брой 4. 2012 г. стр. 67-72
 - 12.Ат. Кундурджиев, Б. Богов, М. Любомирова, Т. Цочева, Т. Кундурджиев. Значение на Доплер-ехографските промени на бъбреците, сърцето и каротидните артерии за оценка на кардиореналния синдром. ” Нефрология, хемодиализа и трансплантация, 17, 2011,3- 4: 50-55
 - 13.А. Кундурджиев, Б. Богов, М. Николова, М. Николова, Т. Цочева, Ю. Петрова, Т. Кундурджиев. Хемодинамична оценка на кардиоренален синдром. Наука Кардиология. Брой 5. 2012 г. 217-230
 - 14.Кундурджиев А., Б. Богов, Р. Джераси, Л. Камбова, Т. Кундурджиев. Проучване върху някои хемодинамични аспекти на кардиореналния

синдром. „Диагностичен и терапевтичен ултразвук”бр. 2-3, 2012, 84-92

15. Atanas Kunderdjiev, Boris Bogov, Milena Nikolova, Rada Gancheva, Todor Kunderdjiev. The prognostic significance of some sonographic parameters of the heart and the carotid arteries in chronic renal disease. Comptes rendus de l'academie bulgare des sciences. (in press) (IF-0,22)

Участия и доклади от национални конгреси свързани с темата

1. Кръстева Р, Е. Андреев, М. Киройчева, Ат. Кундурджиев, Б. Киперова. Контраст – индуцирана нефропатия след венозна урография с опрамид, . Национална научна конференция с международно участие, 30 г. център по спешна диализа, 7-9 май 1998г., София;
2. М. Любомирова, Б. Богов, Р. Джераси, Ат. Кундурджиев, М. Стоянова, Б. Киперова, Дифузни бъбречни заболявания – нови аспекти в диагностиката – Триплекс ехография, Power Doppler сонография, IX Конгрес на Българската асоциация по радиология, 25-27 септември 1998г., гр. София.
3. Р. Джераси, Б. Богов, А. Кундурджиев, М. Любомирова, М. Стоянова, Б. Киперова; “ Нови аспекти в ехографската диагноза на дифузните бъбречни заболявания – триплекс и Power Doppler ехография”; Юбилейна национална научна конференция “Холестатични жълтеници”; 12-13.06.1998, София
4. М. Любомирова, Р. Джераси, Б. Богов, А. Кундурджиев, М. Стоянова, Б. Киперова: “Дифузни бъбречни заболявания-нови аспекти в диагностиката. Триплекс-ехография и Power Doppler сонография”; Девети конгрес на Българската асоциация по рентгенология, София, 25-27 септември, 1998

5. Любомирова М, Б.Богов, А.Кундурджиев, М.Стойнова, Р.Джераси, Б.Киперова. Пулсативен и резистивен индекс при болни с различна степен на бъбречна недостатъчност. Национална научна конференция ”Приложение на извънбъбречните методи на очистване на кръвта в спешната медицина”7-9 май 1998г, София
6. Б.Богов, Р.Джераси, М. Любомирова, А. Кундурджиев и Б. Киперова. “Диагностична стойност на триплекс – ехографията и Power Doppler при пациенти с бъбречна амилоидоза в сравнение с други паренхимни бъбречни заболявания”. III Национален конгрес по Нефрология, 21-24 Октомври, 1999, София, България
7. А. Кундурджиев, Б. Богов, Т. Кундурджиев. „Ехографски и Доплер-ехографски промени на бъбреците, сърцето и каротидните артерии и тяхното значение за оценката на кардиореналния синдром”. XIV Национален конгрес по ултразвук в медицината с международно участие. 2-4 декември 2011 г. гр. Сандански
8. А. Кундурджиев, Б. Богов, М. Христова, Т. Цочева, Ю. Петрова, Л. Камбова, Т. Кундурджиев Хемодинамични взаимодействия при кардиоренален синдром.. VI-ти Национален конгрес по нефрология, Пловдив, 05-07.10.2012, сп. „Нефрология, диализа и трансплантация”; 1-2, 18, 2012;стр. 3
9. А. Кундурджиев, Б. Богов, Ю. Петрова, Л. Камбова, Т. Кундурджиев. Особености на хемодинамиката при кардиоренален синдром.. XV-ти Конгрес по ултразвук в медицината, В. Търново 12-14.10.2012
- 10.А. Кундурджиев. Бъбречна хемодинамика. Фондация „Академия–Кардиология”. Училище Кардиология. Сърдечно-съдова хемодинамика и „top of the top” в кардиодиагностиката. 20-23 юни 2013 г. Златни пясъци

Участия и доклади от международни конгреси свързани с темата

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

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

Участия в монографии свързани с темата

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