

Хемодинамична оценка на кардиоренален синдром

Д-р Атанас Кундурджиев,¹ доц. Борис Богов,¹ г-р Милена Николова,¹ г-р Таня Цочева,¹
доц. Юлия Петрова,¹ Тодор Кундурджиев²

¹УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет, София

²Катедра по социална медицина и здравен мениджмънт,
Медицински университет, София

Резюме

Сърцето и бъбреците заедно участват в регулацията на течности и осигуряват заедно крайната органна перфузия. Увреждането на единия орган води до увреждане и на другия и до взаимни ограничения на компенсаторните им механизми. Тези взаимодействия са в основата на кардио-реналния синдром. Резистентността и комплайансът на съдовете на бъбреците, резистентността (ригидността) и комплайансът на сърцето, както и резистентността и комплайансът на каротидните артерии би трябвало сравнително добре да отразяват взаимодействието им, както и засягането им от увреждащите фактори.

Цел: Да се изследват показателите на бъбречния кръвоток RRI, показателите на систолната и диастолната функция на сърцето и комплекса интима-медия (IMT), както и резистивния индекс на каротидните артерии (RICA), да се проучат взаимовръзките помежду им и да се оцени използването им за прогноза.

Материал и методи: Изследвани са 102 болни – 33 здрави контроли, 25 пациенти с хронично бъбречно заболяване, но без бъбречна недостатъчност и 44 пациенти с различна по степен хронична бъбречна недостатъчност в предиализен стадий. На всички болни по предварително изготвен протокол са отразени основни рискови фактори – артериална хипертония, захарен диабет, наднормено тегло, прекаран съдов инцидент, тютюнопушене, дислипидемия, анемия, протеинурия, серумен албумин и показатели на калциево-фосфорната обмяна. При всички болни е изследван бъбречният резистивен индекс, индексът на лявокамерна маса, помпената функция, трансмитралния кръвоток и с TDI отново показателите за систолна и диастолна функция. На всички болни е измерена IMT на общата каротидна артерия, както и резистивният индекс. Установи се сигнификантно увеличение на RRI при болните с ХБН, засягане на систолната и диастолната функция, както и задебеляване на IMT и повишаване на RICA. При направения логистичен регресионен анализ с най-голяма предсказваща сила остават LMI и RICA. При всяко изменение на RICA с 0.01 се увеличава шансът за наличие на CRF 1.57 пъти, а при всяко увеличение на LMI с единица – 1.11 пъти. Диагностичната способност на показателите LMI и RICA е с висока сензитивност и специфичност и за трите модела, но най-висока е за модела, предсказващ наличието на CRF.

Заклучение: Комплексното ултразвуково изследване на бъбреците, сърцето и каротидните артерии може да се използва за прогнозата както на сърдечно-съдови усложнения при болните с СКД, така и за прогнозиране на развитието на CRF.

Дискутира се хемодинамичният аспект на кардиореналния синдром и се въвежда понятието „вулнерабилна хемодинамика“ за пациенти с намалена гломеруларна филтрация, диастолна дисфункция и/или систолна дисфункция и/или повишено налягане на лявокамерно пълнене. (Наука Кардиология, 2012, 75(5), 217–230)

Ключови думи: кардиоренален синдром, индекс на лявокамерната маса, налягане на лявокамерно пълнене.

Summary

The heart and the kidney together have crucial role in the regulation of fluid homeostasis and are responsible for the end-organ perfusion. The impairment of each of these two organs leads to reciprocal damage of the other and decreases the compensatory reserve of the other organ. This relationship is the underlying mechanism for the development of the cardio-renal syndrome. The resistance and compliance of the renal vessels, the heart and the carotid arteries could be good markers for the evaluation of this relationship and of the effect of damaging factors.

Aim: The aim of our study was to evaluate the parameters of renal blood flow (RRI), systolic and diastolic function of the heart and the intima-media complex (IMT), and the resistive indices of the carotid arteries (RICA) in order to investigate their interrelationship and prognostic significance.

Materials and methods: We investigated 102 patients (33 healthy controls, 25 patients with chronic kidney disease (CKD) without renal failure and 44 patients with pre-dialysis chronic renal failure (CRF) of different grade). Based on a pre-defined protocol, all major risk factors (arterial hypertension, diabetes mellitus, obesity, history of vascular incident(s), smoking, dyslipidemia, anemia, proteinuria, serum albumin levels, calcium-phosphorus balance) were recorded for all patients. The following ultrasound parameters were investigated in all patients: renal resistive index, left ventricular muscle mass index (LMI), pump function, transmitral blood flow, TDI investigation of the parameters of systolic and diastolic function. The IMT and the resistive index of the common carotid artery were measured in all the investigated subjects.

Results: We found significant increase in RRI in patients with CRF, along with impaired systolic and diastolic function and IMT thickening with increased RICA. The logistic regression analysis revealed that of all the investigated parameters LMI and RICA have the highest predictive power for the presence of CRF. Each change in RICA with 0.01 is associated with 1.57-fold increase of the risk for CRF, and each increase in LMI with 1.0 – with 1.11-fold increase. LMI and RICA have high specificity and sensitivity for the presence of CRF.

Conclusion: The complex ultrasound investigation of the kidneys, the heart and the carotid arteries could be used for prognostic evaluation for both cardio-vascular complications in CKD and predicting the development of CRF. The authors discuss the hemodynamic aspects of the cardio-renal syndrome and introduce the term "vulnerable hemodynamic state" describing patients with decreased glomerular filtration rate, diastolic and/or systolic dysfunction and/or increased left ventricular filling pressure. (*Science Cardiology*, 2012, 75(5), 217–230)

Key words: Cardiorenal syndrome, Left ventricular mass index, Left ventricular filling pressure.

Съкращения

CRS – кардиоренален синдром; RRI – бъбречен резистивен индекс; RICA – резистивен индекс на каротидната артерия; IMT – дебелина на интима-медия; E – пикова скорост на ранния трансмитрален кръвоток; A – скорост на късния митрален кръвоток; DT – децелерационно време на ранната E-вълна; IVRT – изоволуметрично време на релаксация; TDI – тъканна доплерова ехография; Sm – пикова систолна миокардна скорост; Em – пикова ранна диастолна миокардна скорост; Am – пикова диастолна миокардна скорост при предсърдна контракция; LMI – индекс на левокамерната маса; CKD – хронична бъбречна болест 1 стадий; CRF – хронична бъбречна недостатъчност; LVH – левокамерна хипертрофия; CHF – хронична сърдечна недостатъчност

Сърцето и бъбреците споделят обща отговорност за поддържане на хемодинамичната стабилност и крайната органна перфузия. Връзката между тях се осъществява чрез фини физиологични механизми, осигуряващи умереност на компенсаторните реакции. При болестни процеси на сърцето или на бъбреците капацитетът на всеки един от тях да отговори адекватно на промени, предизвикани от другия орган, намалява значително и се стига до порочен кръг на взаимни увреди, характеризиращи кардиореналния синдром (CRS).¹⁻³

Образно може да се каже, че при CRS двата органа се обвързват във взаимно пристягащи се примки от патогенетични вериги, които правят терапевтичното повлияване истинско предизви-

кателство. Съгласно the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 11% от американците са с хронични бъбречни заболявания. При мета-анализ на тринадесет проучвания се установява, че 58% от болните с хронични бъбречни заболявания, които не са на хемодиализа, умират от сърдечно-съдови заболявания.⁴

Хроничната сърдечна недостатъчност се среща при 2% от възрастното население и е една от най-честите причини за хоспитализация. В приблизително 25% от пациентите с хронична сърдечна недостатъчност се установява намаляване на гломерулната филтрация.⁵ Бъбречната недостатъчност, изискваща диализно лечение или трансплантация, е по-видимият изход за болните с хронична

бъбречна недостатъчност (CRF). Но оценката на сърдечно-съдовите заболявания, които се асоциират със CRF, е не по-малко важна, защото вероятността пациентът да загине от сърдечно-съдово усложнение е по-голяма, отколкото от прогресията на бъбречната недостатъчност. Сърдечно-съдовите заболявания при CRF се третират като потенциално предотвратими и CRF се явява като рисков фактор за тях.

Напоследък се отдава голямо значение на образните методи за оценката на кардиоваскуларния риск. Счита се, че използването на образни методи води до по-голяма ангажираност на пациентите за повлияване на рисковите фактори.⁶ Доплеровият резистивен индекс на бъбреците (RRI) е параметър, който успешно се използва за преценка на промените в бъбречния кръвоток. Първоначалният скептицизъм за неговата обективност бе преодолян с по-доброто разбиране на патофизиологичните механизми, предизвикващи промените му. В миналото понятията „резистивен индекс“ и „бъбречна съдова резистентност“ се използваха като взаимозаменяеми, въпреки че понякога предизвикваха известно объркване.⁷ В серия ин витро проведени експерименти се потвърди важността на съдовия комплайнс в анализа на резистивния индекс.^{8, 9} По-качването на RRI би могло да предскаже бъдещата прогресия на бъбречното заболяване.¹⁰⁻¹⁵ Също така при хипертензивни пациенти без значимо увредена бъбречна функция висок RRI се намира, ако се съчетае с атеросклеротични промени на каротидните артерии и/или с левокамерна хипертрофия.¹⁶⁻²¹ Някои автори установяват позитивна корелация между RRI, албуминурията, задебеляването на интима-медия комплекса на каротидните артерии (IMT), индекса на левокамерната маса (LMI) и негативна корелация с бъбречния обем като белези на органно увреждане при есенциална хипертония.^{16, 22} Най-голям е рискът за пациентите, при които има съчетание както на левокамерна хипертрофия (LVH), така и на левокамерна дисфункция.²³ Veglio et al. проследяват LMI, RRI и резистивния индекс на каротидните артерии (RICA) след едногодишно лечение с ACE-инхибитор. Изследването е плацебо-контролирано. Авторите установяват сигнификантно намаляване на LMI, RICA и RI на големите клонове на реналната артерия в хилуса. В противовес на това не се установява намаляване на RI на интерлобарните артерии и вътрешната сънна артерия.

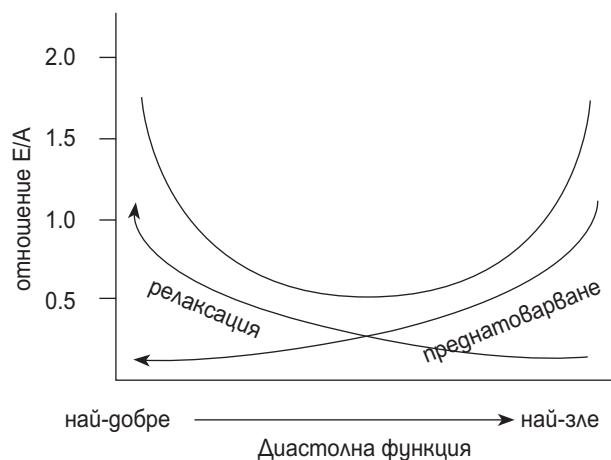
През 2007 г. Heine et al. докладват резултатите от проучване при 140 пациенти, при които освен обичайните показатели според Framingham risk scoring изследват и IMT на каротидните артерии и ankle-brachial blood pressure index (ABI). Правей-

ки анализ на проучванията до този момент, те смятат, че са първата група, проучвала връзките между ултразвуковия бъбречен резистивен индекс и системната съдова болест при пациенти с хронична бъбречна болест (CKD). Те смятат, че чрез използването на ABI и IMT може да се установи по-голяма степен да се напобори измерването на съдовия комплайнс директно. По-голяма част от изследванията в литературата, проучващи връзката сърце-бъбреци, отдават значение на LMI и помпената функция на сърцето при CKD. Напоследък все по-усилено се проучва диастолната функция. На практика се идентифицират два абнормни профила на митрален кръвоток със специфични типове левокамерна диастолна дисфункция и различни налягания на левокамерно пълнене. Първият тип е с намалена скорост на митралния кръвоток в ранната диастола „Е“, повишена или нормална скорост при предсърдната контракция „А“ и намалено Е/А съотношение, обикновено <1, удължено време на децелерация на ранното пълнене (DT) и удължено време на изоволумната релаксация (IVRT). Характерен е за нарушена (забавена, удължена) левокамерна релаксация. Вторият Доплер-модел на митрален кръвоток, наречен рестриктивен, се характеризира с повишена пикова скорост и редуцирано време на децелерация на ранното пълнене „Е“ (DT), намалена скорост на предсърдната контракция „А“ (повишено отношение Е/А, обикновено ≥ 2) и скъсено или нормално време на изоволумна релаксация (IVRT).

Освен тези два добре дефинирани модела на левокамерно пълнене е описан и трети абнормен профил на митрален кръвоток, наречен „псевдонормален“, при който е налице диастолна дисфункция въпреки нормалното отношение Е/А. В случая повишеното левопредсърдно налягане, поради намаления камерен комплайнс, нормализира трансмитралния градиент и скоростта в ранната диастола, независимо от нарушената релаксация и трансмитралния образ на кръвотока изглежда нормален (Е/А>1), а всъщност е „псевдонормален“.

Mitnefes et al. установяват, че дори при начална до умерена бъбречна недостатъчност диастолната функция е сигнификантно засегната. По-тежката диастолна дисфункция е свързана с левокамерна хипертрофия.

Тъканната Доплер ехокардиография (Tissue Doppler Imaging – TDI) позволява да се разграничи нормалния от псевдонормалния трансмитрален кръвоток. При първия тип Е_m (Е – early, m – myocard) е непроменена (обикновено над 7–8 cm/s), а при втория е намалена под тези стойности. Късната диастолна вълна А_m (А – atrium, m – myocard) се променя също, но по-слабо с напредването на диастол-



Фиг. 1. Параболна крива, представяща промените на отношението E/A по време на преминаването от нормална диастолна функция към тежка дисфункция. Ефект на преднатоварването и релаксацията. По Garsia et al.²⁶

ната дисфункция. Тъй като максималната скорост E на митралния кръвоток е зависима преди всичко от преднатоварването, а Em корелира главно с релаксацията на лявата камера, то отношението E/Em отразява до голяма степен диастолното налягане на пълнене при нормална систолна функция.²⁸ Редица изследвания доказват, че Em е независим прогностичен параметър.²⁸⁻³³ Staub et al. доказват, че нарастването на релативния риск за сърдечно-съдов инцидент има по-голяма корелация с RICA (Resistive Index Carotid Artery), отколкото с IMT, и че той се променя по-рано, отколкото IMT. Simons et al. проследяват повече от 1000 пациенти (SMART study, Second Manifestation of ARterial disease) с вече прекаран един съдов инцидент и използват IMT на общата сонна артерия в комплекс заедно с други обичайни рискови фактори за предсказване на вероятността от повторен. London et al. установяват строга корелация между LMI и IMT на каротидната артерия.^{37, 38} В рамките на проучването APROS (Assessment Prognostic Risk Observation Survey) проспективно са изследвани 1074 пациенти с нелекувана и некомплицирана артериална хипертония и е търсена корелация между левокамерната хипертрофия и IMT. Установява се сигнификантна взаимовръзка между IMT и LMI.^{39, 40}

В достъпната литература не сме срещнали комплексно изследване на резистентността и комплайанса на бъбречните артерии, резистентността (ригидността) и комплайанса на сърцето и резистентността и комплайанса на каротидните артерии, хранещи важен таргетен орган-мозъка, в оценката на CRS. В клиничните проучвания намаляването на съдовия комплайанс се свързва с

атеросклеротичния товар, защото развитието на атеросклерозата води до ригидност на артериите и това намалява комплайанса.^{41, 42} Считаме, че проучване с подобен дизайн би разкрило интересни взаимовръзки и би помогнало за по-добро изясняване на някои спорни моменти, свързани с прогнозата както на бъбречното заболяване, така и на сърдечно-съдовите усложнения. RRI като интегрален показател, LMI, някои показатели за систолна и диастолна функция на сърцето (EF, Ewave, Awave, E/A, DT, IVRT, Sm, Em, Am, Em/Am, E/Em), IMT и RICA сами по себе си поотделно или в комбинация могат да бъдат предиктори за сърдечно-съдова смъртност. От друга страна е важно, че нарастването на RRI може да предскаже изхода и темпа на прогресия на бъбречното заболяване.

Цел

Поставихме си за цел да изследваме взаимовръзките между тези показатели при здрави (група 1), болни с CKD (хронична бъбречна болест) без CRF (група 2) и при болни с CRF в предиагностичен стадий (група 3), като по този начин се опитваме да оценим самостоятелното значение на хроничната бъбречна недостатъчност като рисков фактор.

Материал и методи

Изследвани са общо 102 пациенти – 33 здрави контроли на средна възраст 54.1 години – 19 жени и 14 мъже (група 1); 25 пациенти на средна възраст 49.4 години с CKD без CRF – 12 жени и 13 мъже (група 2); и 44 пациенти на средна възраст 60.1 години – 19 жени и 25 мъже с данни за CRF в предиагностичен стадий (група 3).

На всички болни е извършен преглед и по предварително изготвен протокол са отбелязани основни рискови фактори, като артериална хипертония, захарен диабет, прекаран съдов инцидент, наднормено тегло (BMI), тютюнопушене, дислипидемия, анемия, гломерулна филтрация, протеинурия, серумен албумин и показатели на калциево-фосфорната обмяна. Гломерулната филтрация е изчислена по формулата на Cockcroft-Gault. Използвана е класификацията на KIDOPQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification.

RRI е измерван на двата бъбрека на ниво интерлобарни съдове с трансдюсер 3.5 MHz AlokaUST 9123, работещ с пулсова доплерова честота 2.5 MHz. Пациентите са в полустранично положение. С помощта на Color Doppler (CD) се изобразяват бъбречните съдове и се идентифицират интер-

Група	N	Възраст				
		Средна	Стандартно отклонение	Медиана	Минимална	Максимална
Група 1	33	54.1	13.0	57.0	30.0	76.0
Група 2	25	49.4	12.5	49.0	26.0	78.0
Група 3	44	60.1	15.8	64.5	22.0	84.0

Табл. 1. Дескриптивна статистика на възрастта – общо представяне

Група	Пол	N	Възраст				
			Средна	Стандартно отклонение	Медиана	Минимална	Максимална
Група 1	Ж	19	54.9	14.1	58.0	32.0	76.0
	М	14	52.9	11.8	56.0	30.0	68.0
Група 2	Ж	12	53.9	14.8	58.0	26.0	78.0
	М	13	45.2	8.4	44.0	34.0	59.0
Група 3	Ж	19	60.8	15.4	62.0	29.0	84.0
	М	25	59.6	16.5	66.0	22.0	81.0

Табл. 2. Дескриптивна статистика на възрастта по пол

лобарните бъбречни артерии (ILA). Доплеровият пробен обем е 2 mm при PRFom 1.5 до 2 KHz и ъгъл на насочване 60°. При спектралния доплеров анализ на ниво на ILA се маркират три последователни еднакви комплекса, като от получената крива автоматично от компютърния софтуер се отчитат следните параметри: резистивен индекс $RI=(V_p - dV_{min})/V_p$. RI 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.

Ехокардиографските измервания на LMI, FI, трансмитралния кръвоток 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 Aloka UST 5299, работещ с пулсова доплерова честота 2.5 MHz.

С помощта на M-mode ЕхоКГ са отчетени диаметрите на сърдечните кухини и дебелината на миокарда и са определени показателите на левокамерната помпена функция (фракция на изтласкване и фракция на съксяване). Изследвани са телесистолен и телесистолен размер и обем на лявата камера, дебелината на междукамерната преграда и задната стена на лявата камера, като са използвани средните аритметични на пет последователни сърдечни цикъла съгласно Rep конвенцията и според препоръките на American Society of Echocardiography. Левокамерната мускулна маса (LMM) е преценявана чрез заложената в апарата анатомична формула на Devereux-Reichek, съгласно Пен конвенцията по метода „площ/дебжина“.

Индексът на LMM (LMI в g/m^2) е получен, като LMM е отнесена към телесната повърхност (The Mosteller formula), определена в квадратни метри.

LVH е приемана при LMI над $125 g/m^2$ за мъжете и над $110 g/m^2$ за жените.

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 заложената в апарата софтуер след очертаване на спектралната крива. Времето на децелерация (DT) е измервано от върха на Е-вълната по наклона до базовата линия, а времето на изоволумна релаксация (IVRT) – от клика на затваряне на аортната клапа до клика на отваряне на митралната клапа при пробен обем на PW Doppler, поставен пред предното митрално платно на изходния тракт на лявата камера, като се регистрират едновременно митралния и аортния кръвоток.

При изследване с Tissue Doppler Imaging (TDI) пробният обем 2 mm е поставян на латералната стена на ниво митрален клапен анулус, за да се избегне влиянието на дясната камера. Измервани са систолното движение (S_m), ранното движение при бързата камерна релаксация (E_m) и късното диастолно движение при съкращаване на лявото предсърдие (A_m).

IMT е измервана в B-mode режим с линеарен трансдюсер Aloka UST 5546 с висока разделителна способност на отдалечената стена в антеролатерална позиция на 1–2 cm от бифуркацията. При обичайна настройка на апарата за артерия каро-

тис работната честота в B-mode е 10 MHz, а за PW Doppler и Color Doppler – 5 MHz.

Общите каротидни артерии са скенирани в лонгитудинална и трансверзална проекция, като допълнително са идентифицирани и с Color Doppler. Правени са по три измервания в продължение на 1 cm и е вземана средната стойност. При всеки пациент се прави индивидуална оптимизация на дълбочината и gain настройката. Използван е филтър с честота 50 Hz, за да се регулира шумът от трептенето на съдовите стени. RICA е определян с пробен обем на PW Doppler 3 mm и ъгъл на насочване между 30 и 60 градуса. При спектралния анализ се маркират три еднакви комплекса, като автоматично от компютърния софтуер се отчитат пиковата скорост (V_p), диастолната скорост (V_{min}) и RI. За нормални се приемат стойностите между 0.50 и 0.70.

Всички изследвания са проведени на апарат (Aloka SDD-4000) с три трансдюсера от един изследовател.

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

За прогнозиране на вероятността от настъпване на заболяването СКД респективно CRF е приложена многофакторна логистична регресия. Чувствителността и специфичността на разкритите диагностични модели са оценени чрез ROC-криви.

Резултати и обсъждане

Тъй като пациентите от група 2 и група 3 не са специално подбрани, се вижда, че съотносимо

неголяма разлика в честотата на артериалната хипертония, захарния диабет, тютюнопушенето, протеинурията и дислипидемията има значимо по-голяма честота на анемията при група 3. Честотата на преживяния миокарден инфаркт, мозъчният инсулт и периферната съдова болест е неколккратно по-голяма при болните в група 3.

Изследването няма за цел да оценява значението на отделните рискови фактори и в протокола само са отбелязани продължителността на въздействието и лечението.

Здравите контроли бяха подбрани да са възрастово съотносими към другите групи и от посочените резултати се вижда промяната на някои параметри с възрастта. Най-отчетливи и зависими от възрастта са промените в IMT, RICA, DT, IVRT и RRI.

От таблица 5 по-долу се вижда, че с напредването на възрастта вероятността за развитие на CRF нараства ($P=0.0280$).

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

LMI не се променя с възрастта, а се променя структурата на миоцитите и това се отразява предимно на показателите, характеризиращи диастолната функция. При хора над 65 години обикновено отношението E/A е <1 , DT и IVRT са удължени, но не достигат големи стойности.

Показателите за диастолната функция от трансмитралния кръвоток зависят от преднатоварването и с напредването на диастолната дисфункция се променят двупосочно и имат „псевдонормализиране“, поради което не могат да бъдат надеждни за оценка. Тяхната стойност може да се повиши, ако се разглеждат във връзка с левокамерната хипертрофия и уголемяването на лявото предсърдие като индикатор за повишено налягане на левокамерно пълнене.

Докато високата E-вълна и повишеното отношение E/A е резултат на висок комплајанс и голяма всмукваща сила на лявата камера при млади и здрави, то при болни с напреднала диастолна дисфункция е резултат на ригидна лява камера и повишено налягане на левокамерно пълнене.

E-вълната при нашите изследвания не показва сигнификантна разлика, но останалите показатели на трансмитралния кръвоток показват, което

Показател	Група	Група 2		Група 3	
		N	%	N	%
Артериална хипертония	не	7	28.0	8	18.2
	да	18	72.0	36	81.8
Диабет	не	17	68.0	33	75.0
	да	8	32.0	11	25.0
Тютюнопушене	не	16	64.0	31	70.5
	да	9	36.0	13	29.5
Анемия	не	25	100.0	28	63.6
	да	0	0.0	16	36.4
Протеинурия	не	14	56.0	25	56.8
	да	11	44.0	19	43.2
Миокарден инфаркт	не	24	96.0	37	84.1
	да	1	4.0	7	15.9
Мозъчен инсулт	не	24	96.0	38	86.4
	да	1	4.0	6	13.6
Периферна съдова болест	не	23	92.0	39	88.6
	да	2	8.0	5	11.4
Дислипидемия	не	4	16.0	6	13.6
	да	21	84.0	38	86.4

Табл. 3. Разпределение на обичайните рискови фактори

означава, че броят болни със забавена релаксация преобладават при двете групи. IVRT при сравняване между група 2 и група 3 не показва сигнификантна разлика, което се обяснява с приблизително сходната честота на някои рискови фактори между двете групи. Честотата на по-тежка диастолна дисфункция със скъсено време на изоволуметрична релаксация преобладава при група 3 и промените се „уравновесяват“.

Показателите Em и Am и тяхното отношение не зависят от преднатоварването и особено Em, който трайно намалява с напредването на диастолната дисфункция, може да се използва като надежден за оценката ѝ.

При шестима болни от група 3 и един от група 2 намерихме повишено E/Em като показател за повишено налягане на левокамерно пълнене.

RICA и IMT са сурозагати маркер за субклинична атеросклероза. При болни от група 2 действат обикновено обичайните рискови фактори, но значително акцелерирани. Нашите наблюдения потвърждават наблюденията на други автори за покачване на RICA преди да са настъпили промени в IMT. При нефритен и нефрозен синдром сме наблюдавали покачване на резистивния индекс при млади хора без още да са настъпили промени в IMT. Вероятно тези промени са свързани с преразпределянето (компартиментализацията) на течности при тези състояния. Не без значение е и фактът, че чрез гломус каротикус каротидната система

Показател	Здрави контроли ↓ Пациенти с СКД	Здрави контроли ↓ Пациенти с CRF	Пациенти с СКД ↓ Пациенти с CRF
	p	p	p
Възраст	0.4014 ^(T)	0.1170 ^(T)	0.0280 ^(T)
Креатининов клирънс	0.3717 ^(T)	<0.0001 ^(U)	<0.0001 ^(U)
RRI	0.0047 ^(U)	<0.0001 ^(U)	<0.0001 ^(U)
IMT (mm)	0.0003 ^(U)	<0.0001 ^(U)	0.0009 ^(U)
RICA	0.0035 ^(T)	<0.0001 ^(T)	0.0017 ^(T)
LMI (g/m ²)	<0.0001 ^(T)	<0.0001 ^(T)	0.0021 ^(T)
E wave (m/s)	0.8460 ^(T)	0.2296 ^(T)	0.4372 ^(T)
A wave (m/s)	0.0009 ^(T)	<0.0001 ^(T)	0.0076 ^(T)
E/A	0.0028 ^(U)	<0.0001 ^(U)	0.0488 ^(U)
DT (ms)	0.0008 ^(U)	<0.0001 ^(U)	0.0117 ^(T)
IVRT(ms)	<0.0002 ^(U)	<0.0001 ^(U)	0.0663 ^(U)
Sm (cm/s)	0.7235 ^(T)	0.0002 ^(T)	0.0043 ^(T)
Em (cm/s)	0.0246 ^(T)	<0.0001 ^(T)	0.0019 ^(T)
Am (cm/s)	0.5572 ^(U)	0.8159 ^(U)	0.4032 ^(T)
E/Em	0.0172 ^(T)	<0.0001 ^(T)	0.0006 ^(T)
Em/Am	0.0228 ^(U)	<0.0001 ^(U)	0.0268 ^(U)
EF	0.3695 ^(T)	0.0007 ^(T)	0.0210 ^(T)

Табл. 5. Сравнения (статистически тестове за проверка на хипотези):

^(T) Параметричен тест (Independent Samples T test)

^(U) Непараметричен тест (Mann-Whitney Test)

участва в баланса на течностите и регулацията на кръвотока към мозъка. Може би това обяснява привидното несъответствие при болните от група 2 за корелация на RRI с RICA, но не и с IMT (табл. 6). Групата болни не е голяма, за да се правят по-категорични заключения, не сме си поставяли такава цел и дизайнът на изследването не е съобразен с това.

Наблюдавали сме и холестеролова плака на общата сънна артерия на 35-годишна жена с тежък и резистентен нефрозен синдром без покачване на резистивния индекс.

За разкриване на диагностичен модел по отношение на заболяванията от група 2 и група 3 е използвана стъпкова логистична регресия. От логистичните модели изключихме параметрите на трансмитралния кръвоток поради техните двупосочни промени.

Получени са три модела:

Модел 1 – зависима променлива с две категории – здрави контроли, група 1 (0), и пациенти с СКД, група 2 (1)

Модел 2 – зависима променлива с две категории – здрави контроли, група 1(0), и пациенти с CRF, група 3 (1)

Показател	Група 1						Група 2						Група 3					
	N	Средна стойност	Стандартно отклонение	Медяна	Минимална стойност	Максимална стойност	N	Средна стойност	Стандартно отклонение	Медяна	Минимална стойност	Максимална стойност	N	Средна стойност	Стандартно отклонение	Медяна	Минимална стойност	Максимална стойност
Креатининов клирънс (ml/min)	33	98.5	16.7	93.1	90.6	180.6	25	102.9	23.3	91.1	90.1	167.3	44	35.8	17.2	32.0	12.0	72.2
RRI	33	0.59	0.04	0.59	0.53	0.68	25	0.61	0.12	0.63	0.53	0.75	44	0.74	0.06	0.74	0.63	0.86
IMT (mm)	33	0.61	0.09	0.6	0.5	0.9	25	0.74	0.15	0.7	0.5	1.05	44	0.91	0.21	0.93	0.5	1.3
RICA	33	0.63	0.03	0.62	0.56	0.72	24	0.67	0.06	0.68	0.56	0.79	38	0.73	0.07	0.74	0.61	0.86
LMI (g/m ²)	32	76.6	18.6	77.8	45.7	108.0	25	112.4	34.6	108.6	37.9	190.1	42	149.1	50.6	141.1	57.7	289.4
E-вълна (m/s)	33	0.65	0.11	0.66	0.42	0.88	25	0.66	0.16	0.65	0.33	0.99	44	0.69	0.19	0.68	0.35	1.13
A-вълна (m/s)	33	0.47	0.14	0.46	0.21	0.81	25	0.6	0.14	0.6	0.31	0.85	42	0.72	0.18	0.75	0.25	1.0
E/A	33	1.51	0.51	1.41	0.64	3.45	25	1.18	0.51	1.0	0.53	3.0	42	1.03	0.49	0.91	0.52	2.8
DT (ms)	33	199.6	24.3	199.0	160.0	299.0	25	225.6	33.3	224.0	171.0	278.0	43	255.0	60.3	235.0	139.0	427.0
IVRT (ms)	33	87.3	11.1	85.0	75.0	107.0	25	106.2	20.1	107.0	75.0	149.0	43	116.1	21.7	117.0	75.0	171.0
Sm (m/s)	33	0.12	0.03	0.12	0.09	0.18	25	0.12	0.03	0.12	0.07	0.19	44	0.1	0.02	0.1	0.05	0.16
Em (m/s)	33	0.15	0.04	0.14	0.08	0.25	25	0.13	0.04	0.12	0.07	0.2	44	0.1	0.03	0.1	0.04	0.16
Am (m/s)	33	0.12	0.03	0.12	0.06	0.24	25	0.13	0.02	0.12	0.09	0.19	43	0.12	0.03	0.12	0.06	0.18
E/Em	33	4.5	1.1	4.3	2.8	7.6	25	5.6	2.1	4.8	3.0	10.3	44	7.9	3.2	7.1	3.5	17.5
Em/Am	33	1.28	0.41	1.2	0.67	2.83	25	1.05	0.41	0.92	0.53	2.22	43	0.83	0.33	0.79	0.36	2.0
EF	33	71.2	4.7	71.7	63.4	79.3	25	69.9	5.6	71.1	55.8	80.4	44	65.8	7.6	67.7	43.5	75.6

Табл. 4. Дескриптивна статистика на изследваните показатели

Корелация		Em			LMI (g/m ²)			RICA			IMT (mm)		
		Група 1	Група 2	Група 3	Група 1	Група 2	Група 3	Група 1	Група 2	Група 3	Група 1	Група 2	Група 3
RRI	r	-0.31	-0.15	-0.31	-0.04	-0.01	0.39	0.68	0.51	0.49	0.63	0.14	0.34
	p	0.0795	0.4820	0.0401	0.8244	0.9438	0.0103	0.0000	0.0091	0.0016	0.0001	0.4981	0.0258
	N	33	25	44	32	25	42	33	25	38	33	25	44
Em	r				0.09	-0.39	-0.49	-0.13	-0.43	-0.16	-0.75	-0.67	-0.41
	p				0.6088	0.0530	0.0011	0.4630	0.0301	0.3526	0.0000	0.0002	0.0052
	N				32	25	42	33	25	38	33	25	44
LMI (g/m ²)	r							-0.11	0.19	0.06	0.02	0.29	0.18
	p							0.5453	0.3550	0.7120	0.9234	0.1547	0.2419
	N							32	25	36	32	25	42
RICA	r										0.49	0.66	0.57
	p										0.0035	0.0003	0.0002
	N										33	25	38

Табл. 6. Оценка на корелационните зависимости между отделните показатели

Модел 3 – зависима променлива с две категории – пациенти с СКД, група 2 (0), и пациенти с CRF, група 3 (1)

Като независими променливи и при трите модела останаха следните показатели: LMI, Em, Em/Am, Sm, EF, RICA и IMT (фиг. 2, 3 и 4).

След извършения анализ и необходимите проверки при логистичната регресия в моделите остават променливите LMI и RICA и при трите описани дизайна (модела).

Резултатите от анализа на логистичната регресия са представени в табл. 7.

RICA е показател, който се изменя основно в границите 0–1 и всъщност измененията му са с 0.01, тогава е по-добре да се тълкува трансформиранията стойност на $\text{Exp}(B)$, трансформацията е $\text{Exp}(B)^* = (\text{Exp}(B))^{1/100}$.

Получените нови стойности за параметрите на моделите по отношение на RICA са следните:

Модел 1 – $\text{Exp}(B)^* = 1.17$ и 95% CI = (1.02÷1.35)

Модел 2 – $\text{Exp}(B)^* = 1.57$ и 95% CI = (1.16÷2.12)

Модел 3 – $\text{Exp}(B)^* = 1.13$ и 95% CI = (1.02÷1.24)

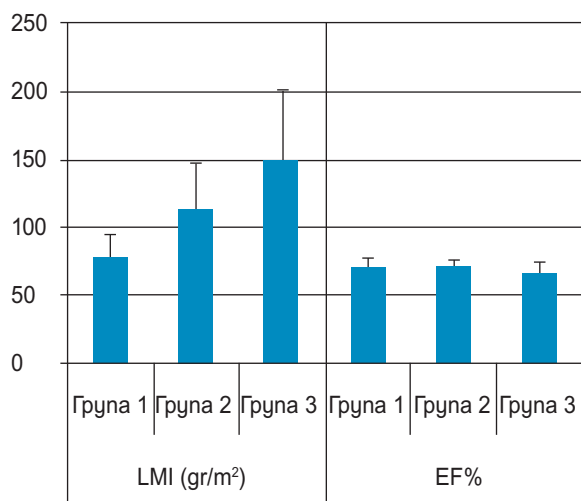
Ако разгледаме резултатите при модел 2, то при всяко изменение на RICA с 0.01 се увеличава шансът за наличие на CRF с 1.57 пъти при постоян-

ни останали показатели и всяко изменение на LMI с единица увеличава шанса с 1.11 пъти за CRF също при постоянни останали показатели. Аналогично е тълкуването и за останалите два модела.

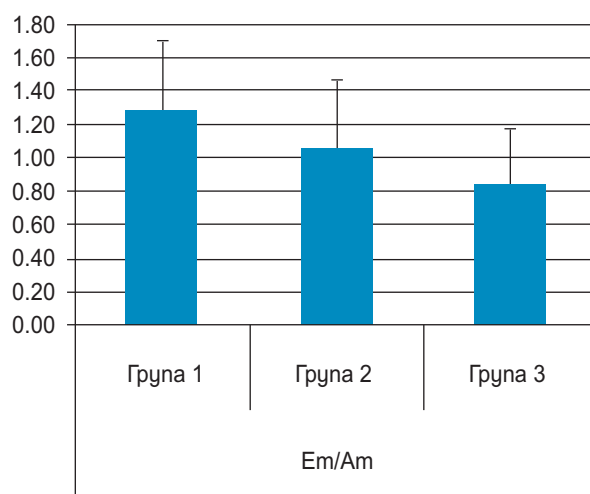
С най-голяма прогностична сила останаха LMI и RICA. При тяхното съчетано използване за предсказване на CRF-модел 2: здрави контроли/пациенти с CRF се установи сензитивност 93.8% и специфичност 91.7%. При построяване на ROC-кривите площта под кривата при този модел е 0.977. При модел 1: здрави контроли – пациенти с СКД сензитивността е 76.0%, а специфичността 90.2%. Площта под ROC-кривата е 0.884. Най-малки са сензитивността и специфичността при модел 3: пациенти с СКД/ пациенти с CRF съответно 77.8 % и 52.0%. Площта под ROC-кривата при модел 3 е 0.759 (табл. 9).

Описаните сензитивност и специфичност за отделните модели са при критично ниво на предсказаната вероятност 0.5 (табл. 8).

LMI и RICA паралелно се променят с напредването на патологичния процес и техните промени отразяват системното засягане на съдовете и таргетните органи. Те отразяват и специфично въздействие на CRF. Специфичните промени в резистентността и компайанса на вътребъбреч-



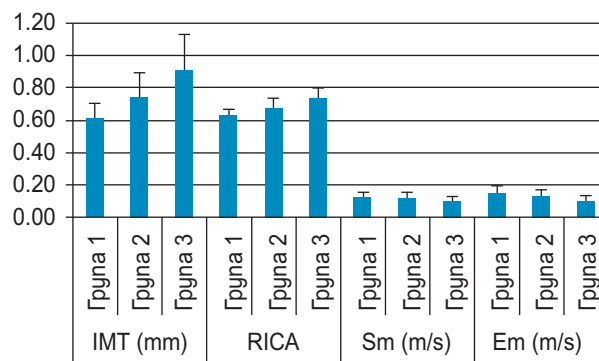
Фиг. 2. Демонстрира се покачването на индекса на левокамерната маса (LMI) с прогресиране на бъбречната недостатъчност. Фракцията на изтласкване (EF) не се променя сигнификантно между Група 1 и Група 2, но сигнификантно между Група 2 и Група 3



Фиг. 3. Показателите на диастолната функция от TDI не зависят от преднатоварването и отношението им прогресивно намалява, като отразява влошаването на диастолната функция с напредването на бъбречното увреждане и бъбречната недостатъчност

ните съдове при бъбречно заболяване и CRF корелират добре с показателите на помпената функция на лявата камера в случая с EF и Sm, но особено добре корелират с показателите на диастолната функция – Em и Em/Am.

Показателите за диастолна функция от трансмитралния кръвоток – E, A, E/A, DT и IVRT, могат добре да отразяват специфичните промени при CRF, ако се разглеждат в комплексност с останалите показатели от TDI и се съобразят с левокамерната хипертрофия, големината на лявото предсърдие и систолната функция. Тяхното влияние от преднатоварването може да ни послужи да преценим по-правилно патофизиологичните механизми – активност на RAAS и възможности за терапевтично повлияване, активност на системата, регулираща натриуретичния пептид (рецепторите се намират в лявото предсърдие), както и да ги проследим във времето. Особено ценно може да бъде отчитането на E/Em, даващо сравнително точна представа за налягането на левокамерно пълнене. Лечението с бета-блокери, ACE-инхибитори, сартани, диуретици и калциеви антагонисти в условията на бъбречна увреда и бъбречна недостатъчност при нормална или влошена помпена функция, нормално или повишено налягане на левокамерно пълнене поставя много въпроси и може да донесе както несъмнени ползи при правилна преценка, така и да ни изправи пред неоправдани рискове. Особено възрастните пациенти, по-често имат намалена гломерулна филтрация, но рискът от достигане на ESRD е сравнително нисък, за сметка



Фиг. 4. Демонстрира се увеличаването на дебелината на интима-медия комплекса като сурогатен маркер на субклинична атеросклероза. RICA в по-голяма степен отразява артериосклеротичните промени, които са водещи при бъбречна недостатъчност. Тя отразява повишената съдова резистентност и намаления комплайанс в резултат на превръщането на гладкомускулните клетки в остеобластоподобни и отлагането на калций в медията. Състоянието е известно като „меки кости-твърди артерии“. Em стабилно отразява напредването на диастолната дисфункция

на значително по-високия риск от увреждане с нефротоксични медикаментни, контрастни материали, екстракорпорална циркулация, електролитни и метаболитни нарушения, свързани с лекарствени средства, придружаващи заболявания, вливания, грешки в диетата с прием на солени храни и др.

Установяването на моментното състояние

	Показатели	B	SE	Wald	df	p	Exp(B)	95% CI for Exp(B)	
Модел 1	LMI (g/m ²)	0.05	0.02	10.37	1	0.0013	1.06	1.02	1.09
	RICA	16.08	7.17	5.02	1	0.0250	9.6E+06	7.50	1.2E+13
	Constant	-15.69	5.20	9.09	1	0.0026	0.00		
Модел 2	LMI (g/m ²)	0.10	0.04	8.59	1	0.0034	1.11	1.03	1.19
	RICA	45.08	15.45	8.51	1	0.0035	3.8E+19	2.7E+06	5.4E+32
	Constant	-39.92	12.43	10.32	1	0.0013	0.00		
Модел 3	LMI (g/m ²)	0.02	0.01	4.29	1	0.0383	1.02	1.00	1.03
	RICA	11.78	4.87	5.85	1	0.0156	1.3E+05	9.32	1.8E+09
	Constant	-10.06	3.60	7.82	1	0.0052	0.00		

Табл. 7. Резултати от анализа на логистичната регресия

Прогнозирана вероятност (гранична стойност)	Модел 1		Модел 2		Модел 3	
	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Чувствителност (%)	Специфичност (%)
0.1	92.0	28.1	97.2	65.6	100.0	4.0
0.2	92.0	53.1	94.4	81.3	97.2	8.0
0.3	92.0	62.5	94.4	87.5	94.4	24.0
0.4	84.0	78.1	91.7	90.6	88.9	36.0
0.5	80.0	90.6	91.7	96.9	77.8	52.0
0.6	68.0	96.9	88.9	96.9	63.9	76.0
0.7	56.0	100.0	88.9	100.0	44.4	84.0
0.8	48.0	100.0	86.1	100.0	38.9	96.0
0.9	24.0	100.0	83.3	100.0	19.4	100.0

Табл. 8. Оценка на характеристиките (чувствителност и специфичност) на диагностичните модели при различни стойности на предсказаната вероятност

на хемодинамиката на всеки отделен пациент е важно при вземането на диагностични и терапевтични решения. Това ни дава основание да предложим понятието „пациент с вулнерабилна хемодинамика“ за тези, които имат намалена гломерулна филтрация, нарушена диастолна и/или систолна функция и/или повишено налягане на левокамерно пълнене. Особено пациентите с намален eGFR и повишено налягане на левокамерно пълнене изискват повишено внимание и специфичен подход. Лечението на тези състояния изисква богат опит и съвместни усилия на нефролози и кардиолози.

Заклучение

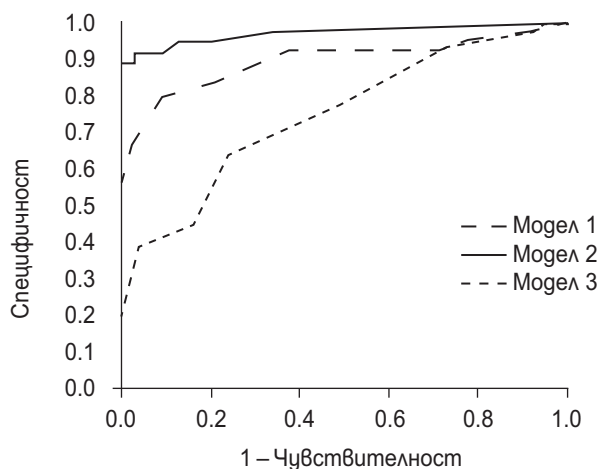
С проучването върху трите групи пациенти се доказва, че резистентността и комплайнсът на бъбречните съдове, сърцето и каротидните артерии са в тясна взаимовръзка помежду си както при здрави, така и при пациенти с CKD и пациенти с CRF. С нарастването на RRI при бъбречно увреждане и бъбречна недостатъчност се засяга и помпената функция на сърцето, но най-рано диастолната функция, както и IMT и RICA (фиг. 2).

Показателите на трансмитралния кръвоток могат добре да служат за характеристика на диастолната функция на сърцето. Тъй като с напрег-

ването на диастолната дисфункция те се променят двупосочно и имат „псевдонормален“ образ, тяхната диагностична сила е по-голяма, когато се разглеждат съвместно с LMI, големината на лявото предсърдие и EF. Така може сравнително лесно да се прецени налягането на левокамерно пълнене. Показателите, характеризиращи диастолната функция при изследване с Tissue Doppler (Em и Em/Am), са стабилни, променят се едностранно с утежняването на диастолната дисфункция и могат по-добре да служат за характеризирането ѝ при болни с CKD и CRF. Комплексното изследване на диастолната функция на сърцето чрез трансмитралния кръвоток и чрез Tissue Doppler дава възможност индиректно (E/Em) да се измери сравнително точно налягането на левокамерно пълнене при нормална систолна функция. От него косвено зависи бъбречната функция при CRS.

Модел	Област под кривата	SE	p	95% CI	
				LB	UB
Модел 1	0.884	0.06	0.0000	0.775	0.992
Модел 2	0.977	0.02	0.0000	0.946	1.007
Модел 3	0.759	0.06	0.0006	0.641	0.877

Табл. 9. Резултати от ROC-анализа



Фиг. 2. ROC-криви за отделните модели

С най-голяма предсказваща сила за развитието на СКД или CRF са LMI и RICA. Когато се използват съвместно, тя нараства значително. Това може да има и практическо значение. Понякога в неврологията и кардиологията ехографското изследване на тези показатели се последва от контрастно изследване (компютърна томография, ангиография) и риск от контрастна нефропатия или терапевтично поведение, изискващо екстракорпорална циркулация, отново с риск от бъбречно увреждане. Уточняването на бъбречната функция и при необходимост включването на някои предпазващи препарати, напр. Acetylcysteine, както и при нужда адекватно оводняване преди процедурата, може да предотврати някои неугачи.

Хроничната бъбречна недостатъчност обикновено не се отчита от точковите системи за оценка на кардиоваскуларния риск. Тя модифицира класическите рискови фактори, но се явява и комплексен и със самостоятелно значение рисков

фактор и доказано има отношение към ранното съдово засягане.

Точковите системи за оценка на риска имат основна слабост, че трудно могат да прецизират отделните рискови фактори, а и не могат да отчетат всички. Например голяма част от пациентите с хипертония дълго време изобщо не са знаели, че имат хипертония. Подобни са проблемите и с други рискови фактори, като дислипидемия, хиперхомоцистеинемия. Подобни проблеми поставя например и пациент, който за известно време е пушил голямо количество цигари, а след това е спрял изобщо да пуши.

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

Ехографското изследване, и особено Доплер ехографията, като евтини, 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 сърдечно-съдово заболяване, така и по отношение развитието на бъбречно заболяване и бъбречна недостатъчност. Чрез Доплеровото изследване ехографският метод излиза от сферата на морфологията и навлиза в сферата на динамичните и многообразни патофизиологични механизми при CRS.

Книгопис

1. Bock J, Gottlieb S. Contemporary reviews in cardiovascular medicine. Cardiorenal syndrome. New perspectives. *Circulation* 2010; 121:2592–2600.
2. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: Guyton revisited. *Eur Heart J* 2005; 26 (1):11–17.
3. Dupont M, Shrestha k, Tang W. Revisiting the cardio-renal hypothesis: the pivotal role of the kidney in congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011; 13(8):820–822.
4. Coresh J, Astor BC, Green T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence chronickidney disease and decrease kidney function in adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:1–12.
5. Workgroup statement from the 7th ADQI Consensus Conference. Epidemiology of cardio-renal syndromes. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25; 5:1406–1416.
6. Shah PK. Screening asymptomatic subjects for subclinicalatherosclerosis. *J Am CollCardiol* 2010; 56:98–105.
7. Tublin ME, Ronald O. Bude, Joel F Platt. The resistive index in renal Doppler sonography: Were do we stand? *AJR* 2003; 180:885–892.
8. Claudon M, Barnewold CE Taylor GA, Dunning PS, Boget R, Badawy AB. Renal blod flow in pigs: changes depicted with contrasted-enhanced harmonic US imaging during acute urinary obstruction. *Radiology* 1999; 212:725–731.
9. Bude RO, Rubin JM. Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance. *Radiology* 1999; 211:411–417.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.