



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

Д-р Диян Кирилов Генов

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

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

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

София, 2022 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	3
ВЪВЕДЕНИЕ	4
ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	5
ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	36
МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.....	37
РЕЗУЛТАТИ.....	46
– Анализ на получените резултати за CysC	53
– Анализ на получените резултати за уромодулин	59
– Анализ на получените резултати за резистивен индекс	65
– Рискови фактори и предсказващи модели за развитие на ХБЗ.....	73
ОБСЪЖДАНЕ.....	75
– Анализ на получените резултати за CysC	76
– Анализ на получените резултати за уромодулин	80
– Анализ на получените резултати за резистивен индекс	88
– Анализ на рисковите фактори за поява и прогресия на ХБЗ.....	93
– Диагностични и прогностични критерии за ХБЗ.....	94
ИЗВОДИ.....	96
ПРИНОСИ.....	97
ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	98
БИБЛИОГРАФИЯ.....	99

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АН – артериално налягане

АХ – артериална хипертония

ГФ – гломерулна филтрация

ДВС – дебел възходящ сегмент на бримката на Хенле

ПББ – пункционна бъбречна биопсия

УАБЗ – уромодулин-асоциирано бъбречно заболяване

ХБЗ – хронично бъбречно заболяване

ХБН – хронична бъбречна недостатъчност

BUN – blood urea nitrogen

CI – confidence interval – доверителен интервал

CysC – Cystatin C – цистатин С

(e)GFR – (estimated) glomerular filtration rate

HR – hazard ratio

OR – odds ratio

RI – resistive index – резистивен индекс

PI – pulsatility index – пулсов индекс

sUmod – serum uromodulin – серумен уромодулин

ВЪВЕДЕНИЕ

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

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Бъбреците са основен чифтен орган на отделителната система, които изпълняват различни жизненоважни функции. Те участват във водния и електролитния баланс на организма, като имат важна роля в регулацията на екстрацелуларния (извънклетъчния) обем и на артериалното налягане. Те са главните екскреторни органи и изпълняват хомеостатична функция, като поддържат водно-солевия баланс и алкално-киселинното равновесие на организма. Бъбреците имат ендокринна функция, тъй като образуват голямо количество биологично активни вещества – еритропоетин, ренин, простагландини, кинини, азотен диоксид, активна форма на витамин D3 и други. Метаболитната функция на бъбреците е свързана с образуване на глюкоза от невъглехидратни източници в бъбречните тубулни епителни клетки.

Заболяванията, ангажиращи бъбреците, могат да се дължат както на първични бъбречни заболявания (гломерулонефрит, пиелонефрит, калкулоза, съдови аномалии), така и на ангажирането им в резултат на други заболявания (захарен диабет, хипертония, метаболитен синдром, обезитет и други) (4, 104). Общото между различните бъбречни заболявания е, че те водят до неефективност на всички бъбречни функции. Засегнати са както екскрецията, така и регулаторната (хомеостатична) и инкреторната (ендокринна) функция (2, 104, 134, 197).

В зависимост от скоростта, с която се развива загубата на бъбречната функция, се различават остро бъбречно увреждане и хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) (6, 22, 134).

1. Хронично бъбречно заболяване

ХБЗ е сред водещите причини за заболяемост и смъртност в целия свят. През 2016 г. в глобален мащаб от ХБЗ са били засегнати 753 милиона души: 417 милиона жени и 336 милиона мъже. През 2015 г. те са

причинили 1,2 милиона смъртни случая, спрямо 409 000 през 1990 г. Причините, които допринасят за най-голям брой смъртни случаи през 2015 г., са артериална хипертония – 550 000 случая, следвана от диабет – 418 000, и гломерулонефрити – 238 000. Това са и трите основни причини, водещи до развитие на ХБЗ (18, 60).

Патогенетичните механизми, водещи до бъбречно увреждане, са различни – имунни, съдови, инфекциозни и др., но общото е прогресивната загуба на бъбречната функция с времето (4, 6).

Съвременната класификация на ХБЗ съгласно препоръките на NKF и KDOQI от 2012-2013 г. включва задължително причина, ГФ и албуминурия (cause, glomerular filtration rate, albuminuria) “C, G, A”, като различните комбинации са свързани с различен по степен риск за лош изход от болестта (табл. 1) (90, 176). Албуминурията се отчита в три категории: A1 – нормална до леко увеличена албуминурия, $< 30 \text{ mg/L}$; A2 (известна като микроалбуминурия) – умерено увеличена албуминурия, $30\text{-}300 \text{ mg/L}$; A3 (известна като макроалбуминурия) – силно увеличена албуминурия, $> 300 \text{ mg/L}$. Рискът за поява на ХБЗ е определен в цветове – от зелено, през жълто и оранжево до червено, което отговаря на много висок риск от поява на ХБЗ. В зависимост от този риск се препоръчва и различна честота на прегледите с определяне на ГФ и албуминурията при пациентите.

При пациенти със захарен диабет, в ранните стадии на развитие на диабетна нефропатия, се наблюдава феноменът на хиперфилтрация на нефрона. Наблюдаваната албуминурия на този етап е преходна и обратима, при правилно провеждано и адекватно лечение на захарния диабет и евентуално на придружаващата артериална хипертония, ако има такава (6).

Петте етапа на ХБЗ бавно прогресират от леко, през умерено до тежко намаляване на ГФ, като рискът от настъпване на заболяване нараства с възрастта.

Таблица 1. Класификация на ХБЗ, съгласно ГФ и албинурията според препоръките на NKF от 2013 г.

Guide to CKD Testing Frequency				
This heat map grid highlights in numbers and increasing color intensity (from green to deep red) how many times per year CKD patients should be tested for GFR and albuminuria.				
		Persistent albuminuria categories Description and range		
		A1 Normal to mildly increased	A2 Moderately increased	A3 Severely increased
GFR categories in mL/min/1.73m ² Description and range		<30 mg/G	30–300 mg/G	>300 mg/G
G1	Normal or high ≥90	1 if CKD	1	2
G2	Mildly decreased 60–89	1 if CKD	1	2
G3a	Mildly to moderately decreased 45–59	1	2	3
G3b	Moderately to severely decreased 30–44	2	3	3
G4	Severely decreased 15–29	3	3	4+
G5	Kidney failure <15	4+	4+	4+

Reprinted with permission from Kidney International Supplements.

За хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) се приема състояние на ГФ < 60 ml/min/1.73 m² (степен III) и наличие на белтък в урината в продължение на поне три месеца. За развитието на хронична бъбречна недостатъчност е необходимо редуциране на броя на нефроните с намаляване обема на функциониращия бъбречен паренхим с повече от 50-60% (4, 90, 176).

2. Диагностични методи за ХБЗ

Поради неспецифичните симптоми ХБЗ се диагностицира късно, когато са настъпили значителни функционални бъбречни нарушения. Диагнозата е комплексна и се базира на лабораторни и инструментални изследвания, и бъбречна биопсия.

2.1. Лабораторни показатели за диагностика на ХБЗ

Основна роля в диагностиката на ХБЗ има клиничната лаборатория, тъй като предоставя бързи, лесни и сравнително евтини методи, въпреки че образните изследвания и пункционната бъбречна биопсия също имат голямо значение. За оценка на бъбречната функция се използват кръвни и уринни биомаркери. От кръвта приложение намира изследването на кръвна картина с диференциално броене, креатинин, урея, пикочна киселина, калций, албумин, общ белтък, Na и K. В урината се изследват албумин, микроалбуминурия, протеинурия, селективност на протеинурията, индекс албумин/креатинин, хематурия, видове клетки в урината и техните промени, концентрационна способност и други. Оценяват се гломерулната филтрация и различни клирънси, основен от които е този на креатинина (5, 6, 39, 49, 67, 68).

В последните години за научни цели, а вече и в практиката, навлизат нови маркери за оценка на бъбречната функция. Те се изследват в кръв, серум или урина, а в някои случаи и в повече от една телесна течност. Такива са цистатин С (CysC), уромодулин, фибронектин, трансферин, имуноглобулини G и M, колаген тип IV, нефрин и други (39, 49, 112, 227).

2.1.1. Креатинин

Креатинът се синтезира в черния дроб и след освобождаването му се натрупва в мускулите, където се фосфорилира до креатинфосфат. Този метаболит е начин за съхранение на енергия. Когато тази енергия е необходима за нуждите на метаболитните процеси, креатинфосфатът се разцепва до креатинин (фиг. 1). Количеството креатинин се поддържа на постоянно ниво, което е пряко зависимо от мускулната маса на индивида. Стойностите му при мъжете са малко по-високи от тези при жените. Нивото му в циркулиращата кръв е относително постоянно, като има денонощен ритъм. Концентрацията му в серума е най-висока вечер,

а най-ниска – сутрин. Изкуствено повишаване на нивата на креатинина може да се постигне чрез консумация на препарати за културизъм, фитнес и други подобни, съдържащи креатин; същият ефект може да се получи при консумация на повече месо. Креатининът се екскретира почти изцяло чрез гломерулна филтрация и при здрави бъбреци не се реабсорбира в тубулите. Нивото му в кръвта е основен показател за функцията на бъбреците. При недостатъчна или неефективна бъбречна филтрация серумните нива на креатинина се покачват (4, 164, 231).



Фиг. 1. Креатин, фосфокреатин, креатинин

2.1.2. Урея

Уреята (карбамид) е краен продукт от разграждането на азотни съединения в тялото – белтъци и аминокиселини. При разграждането им първо се образува амоняк, който е токсичен за клетките. За да се детоксикира и изхвърли от тялото, амонякът се превръща в урея в черния дроб.

За разлика от амоняка уреята не е токсична. Тя се разтваря добре във вода, преминава през всички мембрани, които са пропускливи за вода, поради което се разпределя равномерно в тъканите на организма. По-голямата част от образуваната урея се отделя през бъбрека, малки количества се излъчват през стомашно-чревния тракт и кожата. В редица случаи уреята може да бъде увеличена над или намалена под границите на нормата и изследването ѝ може да даде ценна информация за състоянието на организма. Повишение на уреята над границите на нормата се

наблюдава при болести на бъбреците и пикочните пътища – остра и хронична бъбречна недостатъчност; запушване на пикочните пътища от камъни, тумори и др. Освен това урея над горна граница на нормата може да се дължи на повишен прием на белтъци в храната; повишен белтъчен разпад вследствие на инфекции, температурни състояния, тежки травми, тумори и др.; при обезводняване на организма – обилни изпотявания, повръщане, диария и др. Понижение на уреята под границите на нормата се наблюдава при бедна на белтъци храна, тежки чернодробни заболявания с нарушение в синтеза на уреята и по време на нормално протичаща бременност. Редица други заболявания могат също до доведат до промяна в стойностите на уреята. В Европа резултатите от изследването на уреята се дават за цяла молекула, а в САЩ – като азот, съдържащ се в уреята (BUN – blood urea nitrogen) (65, 220, 229).

В проведени през последните години проучвания по-високите нива на BUN са идентифицирани като рисков фактор за прогресия на бъбречно заболяване при пациенти с умерена до тежка форма на ХБЗ, независимо от eGFR. Освен това, въз основа на анализа на чувствителността, се предполага също, че нивата на BUN са свързани с по-неблагоприятен ход на болестта, независимо от бъбречната функция (101, 189).

2.1.3. Пикочна киселина

Пикочната киселина е краен продукт от разграждането на пурините в организма. Пурините представляват азот-съдържащи съединения, които се намират в клетките на тялото, включително в структурата на ДНК. Пикочната киселина е естествена съставка в кръвта на човека и количеството ѝ се балансира между нормалното производство и елиминирането ѝ, най-вече чрез бъбреците. Малка част от пурините попадат в организма при приема на някои храни, като например черен дроб, дивеч, морски деликатеси, сух грах и боб, както и при консумацията на някои алкохолни напитки, главно бира. Това може да доведе до повишаване на

пикочната киселина в кръвта (хиперурикемия). Фруктозата е друг източник на пикочна киселина. Една от най-честите причини за повишаването на пикочната киселина е неспособността на бъбреците да я елиминират от организма поради различни бъбречни заболявания. Доказателство за ролята на повишената пикочна киселина за появата на ХБЗ е намерено в редица проведени до момента клинични проучвания (77, 86, 215). В последните години се появиха и данни, които доказват ролята на пикочната киселина при прогресията на ХБЗ (86, 215). При проспективно проучване, включващо 5090 пациенти с ХБЗ Tsai и сътр. установяват, че повишените стойности на серумната пикочна киселина при тези пациенти се свързват с по-бърза прогресия на болестта и повишен риск от смъртност (214).

Други причини за повишеното количество на пикочна киселина са псориазис, токсикози по време на бременност, чернодробна недостатъчност, хематологични заболявания – левкози, лимфоми, миелом, хемолитична и мегалобластна анемии, при туморен разпад, хипертиреозидизъм и др. Някои медикаменти също оказват влияние върху нивата на пикочната киселина в кръвта, като ниски дози аспирин, диуретици, барбитурат, варфарин и други лекарства, могат да доведат до нейното повишение.

2.1.4. Цистатин С

CysC е открит от Clausen в цереброспиналната течност през 1961 г. През същата година Butler и Flynn го откриват в урината. През 1984 г. Barrett и сътр. предполагат, че физиологичната му функция може да бъде регулирането на цистиновата протеаза и предлагат името „цистатин С” (160).

Цистатин С, или цистатин 3, представлява белтък – верига от 120 аминокиселини, който принадлежи към суперфамилия цистатини и поточно към екстрацелуларната фамилия тип 2 и е основен неин представител. Той се продуцира от всички ядреноосни клетки с постоянна скорост през целия живот, което е основното му предимство пред креатинина като маркер за бъбречно увреждане (2, 4, 5, 50, 145, 223).

Той се намира в почти всички тъкани и телесни течности, но нивата му са най-високи в семенната течност, последвани от кърмата, слезите и слюнката. CysC е негликиран протеин с ниско молекулно тегло – около 13,3 kD. Полуживотът му е 1.5 h. Кристалната структура на цистатин се характеризира с къса алфа- и дълга алфа-спирала и петверижна бета-спирала и дисулфидни мостове. Около 50% от молекулата е хидроксилиран пролин. Той се отстранява от кръвния поток чрез гломерулна филтрация и след това се абсорбира в проксималните тубули, като не се връща в кръвта. CysC не се свързва с нито един от плазмените белтъци (4, 33).

Той е мощен инхибитор на лизозомни протеази и може би един от най-важните извънклетъчни инхибитори на цистеинови протеази. В случай на тубулна дисфункция абсорбцията се влошава и цистатин С се елиминира с урината, което дава възможност да се използва като маркер за оценка на бъбречните тубули, както и за оценка на гломерулната филтрация. Първоначално се е смятало, че концентрацията на цистатин С не зависи от пола, мускулната маса, но серумните му нива могат да се променят при употреба на глюкокортикостероиди, при щитовидна патология, бременност, злокачествени новообразувания, чернодробни заболявания или сърдечно-съдови абнормности. Това е и основният недостатък на този маркер за диагностика на ХБЗ (4, 5, 33, 47, 51, 135).

Gökkuşu и сътр. в проучване, проведено от тях, установяват силна корелация между стойностите на серумен CysC и креатинин при преддиализни пациенти и такива след бъбречна трансплантация ($P = 0.001$, $r = 0.764$ и $P = 0.0001$, $r = 0.888$, съответно) (62). Други автори установяват по-голяма диагностична стойност на серумните нива на CysC спрямо креатинин при диагностика на бъбречни нарушения, но резултатите все още не са напълно доказани и изискват провеждането на допълнителни проучвания (34, 38, 53, 103, 222, 240).

Nojs и сътр. изследват 252 пациенти с ХБЗ и ГФ < 90 mL/min/1.73 m² и установяват, че серумната концентрация на CysC е по-добър маркер от серумния креатинин за откриване на промени в ГФ при пациенти с ХБЗ, особено при лека до умерено намалена eGFR (76).

Rule и сътр. оценяват ГФ на 1150 пациенти с рискови фактори за развитие на ХБЗ чрез клирънса на йоталамата и формулите на базата на креатинин, CysC или и двете. Те потвърждават, че ГФ, изчислена на базата на CysC, подобрява стратификацията на риска от смъртност или бъбречна недостатъчност в сравнение с ГФ, базирана само на креатинина, предполагайки, че CysC може да се счита за по-добър биомаркер за стратификацията на риска от ХБЗ (178).

Zhang и сътр. предполагат, че CysC може да бъде по-добър индикатор за ГФ спрямо серумния креатинин при пациенти с диабет, както по време на ранната фаза на хиперфилтрация, така и в по-късната фаза на бъбречна дисфункция (241).

Едно проучване на пациенти със захарен диабет тип 2 установява, че стойностите на CysC както при ГФ от 90, така и от 75 mL/min/1.73 m² са с по-висока диагностична ефективност (90% и 93%) спрямо стойностите на серумния креатинин и ГФ, изчислена чрез серумния креатинин (80-84% и 86-89%, съответно; P = 0.01). Това доказва възможността чрез CysC да се диагностицират много ранни нарушения в бъбречната функция (28, 61).

2.1.5. Уромодулин

В началото на петдесетте години Tamm и Horsfall описват мукопротеин, който може да бъде пречистен от урината и инхибира вирусната хемаглутинация. Белтъкът, наречен Tamm-Horsfall протеин, е най-изобилният протеин в урината при физиологични условия. През 1985 г. Muchmore и Decker изолират белтък от урината на бременни жени, който

те наричат уромодулин във връзка с неговата имуносупресивна активност, документирана *in vitro*. Две години по-късно Pennica et al. доказват, че Tamm-Horsfall протеин и уромодулин са един и същ белтък (99, 130, 144).



Фиг. 2. Триизмерно изображение на уромодулин

Уромодулин се синтезира като прекурсор от 640 аминокиселини (фиг. 2). Той е белтък-специфичен протеин, който се експресира изключително от епителните клетки, покриващи дебелия възходящ сегмент (ДВС) на бримката на Хенле. Намира се основно в апикалната плазмена мембрана, въпреки че е докладвано и разположение по базолатерната част на клетките (13, 85, 226). Секретира се в урината след протеолитично разцепване. Неговата биологична функция все още не е напълно разбрана. Уромодулинът е свързан с баланса на вода/електролит и с вродения имунитет на бъбреците. Също така, проучванията при мишки показват, че има защитна роля срещу инфекции на пикочните пътища и образуване на бъбречни камъни. Мутациите в гена, кодиращ уромодулин, водят до редки автозомно-доминантни заболявания, наричани общо бъбречни болести, свързани с уромодулин. Те се характеризират с прогресивно тубулоинтерстициално увреждане, нарушена способност за концентриране на урината, хиперурикемия, бъбречни кисти и прогресивна бъбречна недостатъчност. Нови изследвания *in vivo* сочат за

вътреклетъчно натрупване на мутантен уромодулин като ключово първично събитие в патогенезата на заболяването. Неотдавна геномни изследвания идентифицираха уромодулина като рисков фактор за ХБЗ и хипертония. Бяха изказани и предположения, че нивото на уромодулин в урината може да представлява полезен биомаркер за развитието на ХБЗ. Тези скорошни проучвания доведоха до преоткриване на уромодулин и повишиха научния и клиничен интерес към тази отдавна открита молекула.

При хората, чрез имунохистохимичен анализ, уромодулин се открива от 16-ата гестационна седмица, а от 20-ата седмица – и в амниотична течност (244). Неговата експресия постоянно нараства с времето и узряването на ДВС до раждането. Уромодулинът е най-разпространеният белтък в зрелите ДВС клетки, където се произвежда в много високи концентрации (29). Полученият протеин е с доста кратък полуживот (около 9 часа при заек и 16 часа при хора), което се дължи на високата му скорост на секреция в урината, която варира от 20 до 100 mg/ден при хора при физиологични условия (66, 190). Уромодулинът се освобождава от апикалната плазмена мембрана на епителните клетки в тубуларния лумен чрез протеолитично разцепване (87, 93, 182, 184). Понастоящем има малко информация за наличието на специфична протеаза(и), участваща в отделянето на уромодулин в урината. Не е изяснено и какъв е начинът, по който се регулира този процес.

Последователността и домейнният състав на уромодулин са много подобни на тези на гликопротеин 2, който е основният компонент на мембраните на зимогенните гранули на екзокринния панкреас, както и на специфичен за черния дроб протеин, съдържащ ZP-домен. Гените за гликопротеин 2 и уромодулин са съседно разположени в 16p12.3 хромозома, което предполага, че те биха могли да се развият чрез дивергенцията на общ ген на предшественика. Както уромодулинът, така и гликопротеин 2 е способен да се свързва с фрагменти от *Escherichia*

coli, което предполага, че двата протеина упражняват сходни защитни функции в отделителната и храносмилателната система (239).

Уромодулинът присъства в бъбреците на всички бозайници, както и в дисталните тубули на някои земноводни. Освен това се открива в кожата на определени видове риби (78).

Биологичната функция на уромодулин не е напълно изяснена. Предполага се, че той има роля в баланса между вода и електролити в ДВС. Тази хипотеза се основава на неговите физикохимични свойства и на доказателствата, че количеството му се увеличава при диета с високо съдържание на сол или при продължително прилагане на бримковия диуретик фуросемид (236).

Изследванията при мишки показват, че уромодулинът има защитна роля срещу инфекциите на пикочните пътища (16, 125, 139). По-късно проучване на Garimella и сътр., проведено при 953 пациенти, доказва, че и при по-възрастни хора високите нива на уромодулин в урината са свързани с по-нисък риск от развитие на инфекции на уринарния тракт, независимо от всички други рискови фактори (57). Освен това той има роля при превенцията на образуването на камъни в бъбреците. Няколко *in vitro* проучвания, допълнени от *in vivo* изследвания на модел на нефролитиаза на плъхове, показват, че уромодулинът намалява агрегацията на калциевите кристали (32). Липсата на уромодулин при изследвания на мишки води до образуване на калциеви кристали в бъбреците и прогресивна бъбречна калцификация (111, 123, 124). Въпреки че се подкрепя от *in vivo* доказателства в миши модели, точното значение на уромодулина като защитна молекула срещу инфекции и нефролитиаза все още е неясно. Същевременно индивидите с изключително намалено ниво на уромодулин в урината, като пациентите с мутации на уромодулина например, не показват повишена склонност към инфекции на пикочните пътища или образуване на бъбречни камъни.

Предполага се, че уромодулинът играе роля във вродения имунитет на бъбреците. Няколко изследвания *in vitro* демонстрират, че той може да се свързва с молекули, отговорни за имунитета, като имуноглобулин G, комплемент Iq и тумор-некротичен фактор- α (74, 169, 170). Той може да действа и като хемоатрактант и проинфламаторна молекула, способна да взаимодейства и активира компоненти на имунната система, включително моноцити, неутрофили и миелоидни дендритни клетки (121, 180, 187, 209). При прилагане на уромодулин при зайци, плъхове и мишки се индуцира тубулоинтерстициален нефрит, като при мишките това е придружено от производството на антиуромодулинови антитела (180). Вzeti заедно, тези данни предполагат, че уромодулинът може да действа като сигнална молекула, която да предизвика възпалителен отговор. Увреждането на нефронната цялост води до освобождаване на уромодулин в интерстициалното пространство. Тази хипотеза се подкрепя от доказателства за освобождаване на интерстициален уромодулин, свързано с възпалителен клетъчен инфилтрат, както и на повишени уромодулин-специфични автоантитела при някои възпалителни заболявания и инфекции на пикочните пътища (181). Проинфламаторната роля на уромодулин обаче остава противоречива. Наскоро El-Achkar et al. доказват, че мишки, които нямат уромодулин, развиват по-изразени функционални и хистологични увреждания на бъбреците след исхемично-реперфузионно увреждане в сравнение с дивия тип животни (48).

– Уромодулин-асоциирани бъбречни заболявания

Мутациите в гена на уромодулина причиняват медуларна кистозна бъбречна болест тип 2 (MIM 603860) и фамилна младежка хиперурикемична нефропатия (MIM 162000), които са автозомно-доминантни тубулоинтерстициални бъбречни заболявания. Тъй като и двете заболявания са свързани с алелни нарушения, те се наричат с общото наименование уромодулин-асоциирано бъбречно заболяване (УАБЗ) (73). УАБЗ

е рядко заболяване, като досега са съобщени около 50 мутации и разпространението му се оценява на 1/100 000. Най-ранният симптом при пациентите с УАБЗ често е хиперурикемията, която е резултат от намалена фракционна екскреция на пикочната киселина. Тя присъства при ~ 80% от пациентите и често е свързана с подагра (19, 73). Намалената способност за концентриране на урината е почти постоянна находка, която понякога води до полиурия и полидипсия (40). Хроничната бъбречна недостатъчност обикновено настъпва между второто и четвъртото десетилетие от живота, въпреки че е наблюдавана значителна вариабилност в рамките на семейството и между поколенията. При хистологичния анализ УАБЗ се характеризира с дифузна тубулоинтерстициална фиброза с умерен възпалителен клетъчен инфилтрат и тубулна атрофия (40, 165). Понякога се установяват бъбречни кисти (обикновено с диаметър 0,5-3 cm), главно в кортико-медуларната зона (40, 188). Няма специфична терапия, необходима е корекция на водния и електролитния дисбаланс. Хиперурикемията може ефективно да бъде лекувана с алопуринол или урикозурични лекарства като бензбромарон или фебуксостат (21, 109). Има малко данни за проследяване на бъбречни реципиенти и се предполага, че бъбречната трансплантация може ефективно да излекува УАБЗ (102).

Мутации в гена на уромодулина са открити в две фамилии, засегнати от вариант на гломерулоцистично бъбречно заболяване (MIM 609886), наподобяващо УАБЗ фенотип (165). Пациентите показват изразено разширяване на пространството на Bowman в повечето гломерули, което е свързано с хиперурикемия, тежко увреждане на способността за концентриране на урина, при липса на диабет. Интересното е, че хомозиготността за уромодулин мутация е съобщена при 3 засегнати членове на едно испанско семейство (168). Хомозиготните индивиди показват

по-тежък фенотип в сравнение с хетерозиготните от едно и също семейство, което се изразява в по-ранно начало на хиперурикемия и по-бърза прогресия до крайна степен на бъбречно заболяване.

Анализът на уромодулин в бъбречните биопсии и проби от урина от пациенти с УАБЗ разкри някои ключови открития. Имунохистохимията и имунофлуоресцентният анализ показват наличието на големи уромодулинови вътреклетъчни агрегати в клетките, облицоващи ДВС (20, 40, 165, 225).

– Участие на уромодулина при други бъбречни патологии

Няколко проучвания съобщават за свързване на уромодулинови аномалии с патологични състояния на бъбреците. Това включва натрупване на уромодулин при каст нефропатия и протеинови отлагания в бъбречния интерстициум при рефлуксна нефропатия, отхвърляне на бъбречните алографти и интерстициални заболявания (44, 161). Тези депозити понякога се свързват и с възпалителен инфилтрат. Същевременно уромодулиновата екскреция в урината корелира положително с прогнозираната скорост на гломерулна филтрация (eGFR) и намалява при състояния, засягащи бъбречната функция и/или целостта, като гломерулонефрит, диабетна нефропатия, лупус нефрит, тубулоинтерстициална нефропатия и поликистозна бъбречна болест (7, 108, 163, 238).

– Изследване на уромодулин в урината

Алелните варианти в UMOD, кодиращи гена за уромодулин, са свързани с редки тубулоинтерстициални бъбречни заболявания, както и с риск за развитие на ХБН и хипертония в общата популация. Факторите, свързани с екскрецията на уромодулин в общата популация, остават до голяма степен неизвестни.

В две клинични проучвания, обхващащи общо 6500 пациенти, е измерен уринният уромодулин чрез валидизиран ELISA метод. В едното проучване пациентите са събирали 24-часова урина (817 пациенти

на средна възраст 45 ± 17 години), а във второто е изследвана първа сутрешна урина (5706 пациенти, средна възраст 53 ± 11 години). И в двете проучвания е установена позитивна връзка между уромодулин и уринния натрий, хлориди, калиева екскреция и осмолалитет. При изследване на 24-часова урина екскрецията на уромодулин (средно 41, от 29 до 57 mg/24 h) корелира позитивно с бъбречните размери, установени чрез ехография, както и с креатининовата екскреция и количеството на урината, отделено за денонощие. Доказана е негативна връзка между уринния уромодулин и възрастта, както и наличието на диабет. Уромодулинът, изследван в 24-часова или първа сутрешна урина, показва линейна позитивна корелация с $eGFR < 90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$. Възрастта, креатининовата екскреция, наличието на диабет и обемът на урината корелират независимо с уринната екскреция на уромодулин. Тези асоциации на уромодулина с маркерите на тубулната бъбречна функция показват, че той може да се използва като независим маркер за функцията им (163).

Garimella и сътр. установяват, че уринният уромодулин може да се използва като маркер, идентифициращ пациентите с повишен риск от прогресия на бъбречните заболявания и смъртност (58).

Zhou и сътр. демонстрират, че нивото на уринния уромодулин е независим рисков фактор за бързото снижение на $eGFR$ при пациенти с ХБЗ в резултат на IgA нефропатия (243).

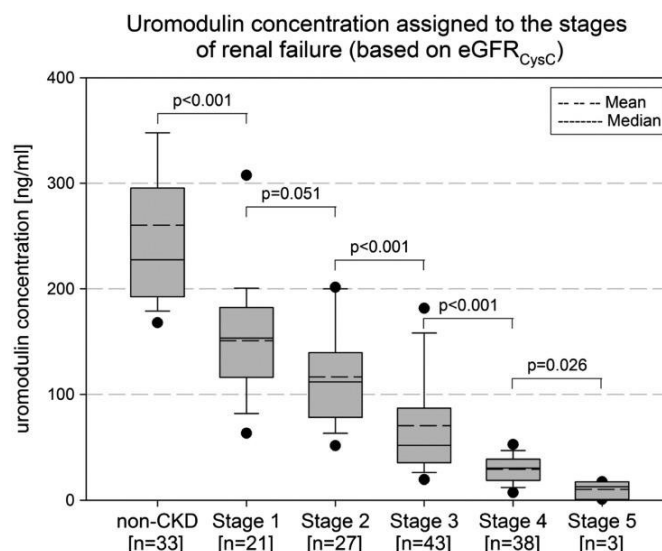
Употребата на уринен уромодулин като диагностичен маркер на бъбречно заболяване неотдавна беше поставена под въпрос при анализ на уромодулиновите нива на урина при 77 пациенти с ХБЗ, което показва, че 22% от анализираните пациенти имат нормални нива на уромодулин в урината (35). Качествени промени в уромодулина също са съоб-

щени. Наблюдавано е наличие на по-къси, необичайно преработени уромодулинови фрагменти при пациенти с болест на Fabry (224). Интересното е, че уринната екскреция на по-късите фрагменти на уромодулин е значително понижена след ензимна заместителна терапия.

– Изследване на уромодулин в серума

Повечето проведени до момента проучвания са фокусирани върху изследването на уринен уромодулин. Уромодулинът в серума е мономер, обратно на този в урината. Това дава възможност за по-добра възпроизводимост при измерването на резултатите в серума. Той корелира много добре със серумния креатинин, CysC и урея – доказани маркери за бъбречна увреда, като връзката е отрицателна. Съществува положителна зависимост между eGFR и sUmod (186, 202). Scherberich и сътр. установяват сигнификантни разлики в стойностите на sUmod при пациенти без ХБЗ или различните степени на бъбречно заболяване (фиг. 3) (186). Thornley и сътр. също откриват корелация между sUmod и eGFR, измерена чрез креатининовия клирънс (212).

Steubl и сътр. изследват значението на плазмения уромодулин като биомаркер за бъбречната функция при пациенти с ХБЗ и такива без (ХБЗ стадий 0), като допълнително търсят значението на уромодулина за диагностициране на ранните стадии на ХБЗ. Те доказват, че плазменият уромодулин се асоциира с по-добро разграничаване на пациенти с ХБЗ група 0 и група 1 в сравнение с креатинин, CysC, урея и eGFR. В заключение плазменият уромодулин помага за идентифицирането на ХБЗ в ранните ѝ клинични стадии(201). Подобни са резултатите и от други проведени до момента проучвания (174, 206). Prajczek и сътр. показват, че съществува позитивна корелация между sUmod и тумор-некротичен фактор-алфа, интерлевкин-6 (IL-6), IL-8 и IL-1 (161).



Фиг. 3. Стойности на уромодулина в зависимост от различните степени на бъбречна недостатъчност (определени чрез ГФ с помощта на клирънса на CysC)

Уромодулин е специфично синтезиран и секретиран от бъбречни тубулни епителни клетки. Целта на проведеното от Lv и сътр. проучване е да се установи дали уромодулин е свързан с изхода на пациентите с ХБЗ. Чрез метода ELISA те измерват серумната уромодулинова концентрация при пациенти с ХБЗ, които са участници в Chinese Cohort Study of Chronic Kidney Disease (C-STRIDE) и изследват връзката между sUmod и изхода при пациенти с ХБЗ. Чрез използване на регресионни модели за оценка на риска пациентите са проследявани за достигане на крайни стадии на бъбречните заболявания с необходимост от заместителна терапия, настъпване на сърдечно-съдови инциденти и смърт. В проучването са включени 2652 пациенти с ХБЗ, на възраст 48.7 ± 13.8 години и базисен eGFR $49.6 \pm 29.4 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, като 58.4% от тях са мъже. Средните стойности на албумин/креатининовото отношение и sUmod са били 473.7 mg/g (134.1-1046.6 mg/g) и 77.2 ng/mL (48.3-125.9 ng/mL), съответно. За периода на проследяването – средно над 53.6 месеца (44.0-64.0 месеца) са регистрирани 404 случая на терминална бъбречна недостатъчност, 189 сърдечно-съдови инцидента и 69 смъртни случая. По-ниските нива на sUmod се асоциират независимо с по-висок

риск от терминална бъбречна недостатъчност след коригиране на традиционните сърдечно-съдови рискови фактори, с коефициенти на риска (HR) от 3.23 (95% CI 2.15-4.85) за средния терцил и $HR = 7.47$ (95% CI 5.06-11.03) за долния терцил в сравнение с горния терцил и 0.31 (95% CI 0.25-0.38) за всяко повишение на стандартното отклонение. След по-нататъшно коригиране на изходната стойност на eGFR асоциацията е силно отслабена, но все още значима, като HR е 1,92 (95% CI 1,26-2,90) за долния терцил в сравнение с горния и 0,69 (95% CI 0,55-0,86) за всяко увеличение на стандартното отклонение. Въз основа на получените резултати авторите заключават, че серумният уромодулин се асоциира независимо с повишения риск от развитие на терминална бъбречна недостатъчност при пациенти с ХБЗ (115).

2.1.6. Гломерулна филтрация (ГФ, GFR)

Гломерулна филтрация (ГФ, GFR, glomerular filtration rate) е обемът на течности, филтрирани от бъбречните гломерулни капиляри в баумановата капсула за единица време. Отчита се в милилитри филтрирана плазма за минута, като филтрираното количество се отнася към телесна повърхност, или 1.73 m^2 . Когато дадена субстанция отплазмата се филтрира свободно и не се абсорбира, и не се отделя чрез бъбреците, тогава ГФ е равна на клирънса. Основен физиологичен фактор за поддържането на ГФ е диференциалното налягане на аферентните и еферентни артериоли. ГФ намалява с около 1 милилитърна година. Определянето на ГФ е най-точният показател за оценка на бъбречната функция. За праг за диагностика на ХБЗ се приема ГФ под $60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (90, 134).

ГФ може да се определя чрез екзогенни или ендогенни маркери. От екзогенните се използват инулин или различни радиофармацевтици. Тъй като те не се метаболизират, секретират или реабсорбират в бъбречните тубули, клирънсът им е еквивалентен на ГФ. Тези трудоемки методи намират приложение само за научни цели, когато се изисква много

точното измерване на ГФ. В практиката се е наложило определянето на ГФ с помощта на ендогенни маркери. Най-често използваните ендогенни биомаркери за оценка на ГФ са креатинин и CysC, като са разработени няколко различни формули, по които тя може да бъде изчислена (42, 83, 122). Най-често използваните са формулата на Cockcroft и Gault, MDRD и (по-скоро) уравнението СКД- EPI. Тези уравнения са по-малко точни от измерването на ГФ чрез използването на екзогенни маркери.

У нас се използва предимно формулата, разработена на базата на проучване за модификация на диетите при бъбречни заболявания (съкращението идва от английското Modification of Diet in Renal Disease Study Group, MDRD), в която се включва креатининът:

$\text{ГФ (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 175 \times (\text{SCR})^{-1.154} \times (\text{възраст})^{-0.203} \times 0.742$
(ако изследваният пациент е жена) $\times 1.212$ (ако пациентът е чернокож),
 където **Scr** е серумният креатинин в $\mu\text{mol/l}$, **1.212** е коефициент за чернокож, **0.742** е коефициент за жени.

В случаите на много затлъстели, възрастни или недоносени пациенти ГФ, изчислена чрез креатинина, може да бъде много неточна. В този случай се препоръчва изчисляването да става чрез определяне на ГФ с помощта на CysC. Една от формулите, по която може да се изчисли ГФ от CysC, е:

$\text{eGFR} = 133 \times \min (\text{Scys}/0.8, 1) - 0.499 \times \max (\text{Scys}/0.8, 1) - 1.328 \times 0.996\text{Age} \times 0.932$ (за жена),

където **GFR** (estimated glomerular filtration rate) = mL/min/1.73 m^2 ; **Scys** (standardized serum cystatin C) = mg/l ; **min** = indicates the minimum of Scys/0.8 or 1; **max** = indicates the maximum of Scys/0.8 or 1; **age** = years

СКД-EPI за цистатин С с нагласяване за възраст, пол, раса:

$\text{ГФ} = 127.7 \times \text{CysC} - 1.17 \times \text{age} - 0.13 \times 0.91$ (за жена)

2.1.7. Протеинурия

Препоръката на KDIGO, NKDEP, NKF и IFCC е на първо място да се използва албуминурията, а след това протеинурията (90). Над 95% от филтрираните компоненти, в това число и протеини, се реабсорбират в проксималните тубули. Към окончателната урина се прибавят белтъци от тубулите, уретерите, пикочния мехур и уретрата. И така не само гломерулните ендотелни клетки и гломерулната базална мембрана, но също и гломерулните подоцити с белтъци, изграждащи цитоскелетона им и тяхната филтърна мембрана, играят важна роля в патогенезата на нормалната и патологичната гломерулна протеинурия. При нормално здравословно състояние белтъците в урината са в незначителни количества. Почти половината от протеините в нормална урина имат тъканен произход и това е основно уромодулинът (1, 30, 56). Протеинурията е ранен чувствителен маркер за увреждане на бъбреците при много видове ХБЗ. Тя е показател за процесите в нефрона – гломерулна филтрация, тубулна реабсорбция, секреция и гломерулна хемодинамика. При повишаване на общия белтък в урината 150 mg/24 h качествените тестове за общ белтък се позитивират.

Протеинурията бива лека – до 1 g/24 h, умерена – до 3 g/24 h и тежка – над 3 g/24 h. Тежестта на протеинурията не винаги съответства на селективността ѝ (6).

➤ Албуминурия

Албуминът е протеин, който се синтезира само в черния дроб (1, 6, 56). Албуминурията е най-надеждният показател за нарушения в гломерулната филтрация и единственият терапевтичен таргет.

Съгласно международните препоръки албуминурията се използва за стадиране на ХБЗ. Тя се отчита в три категории:

- а) A1 – нормална до леко увеличена албуминурия, < 30 mg/L;
- б) A2 (известна като микроалбуминурия) – умерено увеличена албуминурия, 30-300 mg/L;

в) АЗ (известна като макроалбуминурия) – силно увеличена албуминурия, $> 300 \text{ mg/L}$.

Албуминурията може да бъде измерена в сутрешна или случайна урина, 24-часова урина или чрез определяне на съотношението албумин/креатинин (6).

2.2. Бъбречна ехография с определяне на резистивен индекс

По време на първоначалната оценка на бъбречната функция бъбречната сонография все още се извършва рутинно. Резултатите от ултразвуковото изследване обаче често не влияят на диференциалната диагноза или терапевтичния план на заболяването. Всъщност въпреки забележителните подобрения в технологията, сивата скала на бъбречна сонография се е променила малко от 1970 г. Чрез нея се определят основно анатомичните показатели като бъбречна дължина, дебелина на кората и степен на дилатация на събирателната система. Съществуват случаи, в които ехографията може да бъде нормална въпреки тежката бъбречна дисфункция. Същевременно повишената бъбречна ехогенност, която може да се наблюдава при бъбречна недостатъчност, не е специфична за определена бъбречна патология. Установяването на дилатирана събирателна система с рутинна ехография, често не може да разграничи причината, довела до нея – обструктивна или необструктивна генеза.

Серия статии, публикувани през последното десетилетие, показва потенциала на доплер-сонографията за подобряване на ултразвуковата оценка на бъбречната дисфункция.

Изследването в доплеров режим, т.нар. доплер-ехография, постоянен доплер (Continuous Wave Doppler), пулсов доплер (Pulsed Wave Doppler), цветно доплерово изобразяване (Color Flow Doppler), мощностният доплеров метод (Power Doppler), са високо информативни при изследване на бъбреците. С помощта на постоянния доплер се измерват

високи скорости, поради което той намира приложение главно в кардиологията, при определяне напр. на стенотичните сърдечни пороци. Основният му недостатък е, че не мери скоростта по цялото протежение. За разлика от постоянния доплер, пулсовият мери скоростта от определен участък. Когато скоростите са високи, при него се появява т.нар. Niquist ограничение. При използване на цветен доплер се получава сбор от пиксели с множество пробни обеми. Информацията от кръвотока се обработва така, че кръвта, движеща се към трансдюсера, се оцветява в червено, а тази, която се отдалечава – в синьо. Пауър доплерът за разлика от стандартното цветно изображение не оценява скоростта и динамиката на потоците, а визуализира съдовете. Той дава информация за кръвоснабдяването на определени зони и разположението на кръвоносните съдове в норма и патология. Резултатите от изследването в този случай са сходни с тези на една ангиограма (3, 25, 26, 63, 80, 89, 91, 96, 118, 142, 143, 153, 167, 171, 172, 173, 194, 198, 218).

Спектралната доплерова крива дава както качествена оценка, така и възможност за определяне на различни количествени параметри. Измерването на скоростите може да ни даде информация за патологичните промени на кръвотока. Съотношението на систолните и диастолните стойности на скоростите определя различни индекси. За оценка на съдовия импеданс се използват индексът на Pourcelot – индекс на резистентност (resistive index, RI) и индексът на Gosling, или т.нар. пулсов индекс (pulsatility index, PI). Пулсовият и резистивният индекс, заедно с времето на систолната акселерация, се приемат за най-надеждни и полезни при оценка на съдовата патология (3, 25, 26, 63, 80, 89, 91, 96, 118, 142, 143, 153, 167, 171, 172, 173, 194, 198, 218).

Резистивният индекс се изчислява по формулата:

$$RI = (V_{max} - V_{min}) / V_{max},$$

където V_{max} е пиковата (максимална) систолна скорост, а V_{min} е крайната диастолна скорост.

Пулсовият индекс (PI), от друга страна, се изчислява по формулата:

$$PI = (V_{max} - V_{min}) / V_{mean},$$

където V_{max} е максималната систолна скорост, V_{min} – крайната диастолна скорост, и V_{mean} – средната скорост.

PI дава информация за пулсовата характеристика на артерията и зависи значително от периферната съдова резистентност. Той отразява степента на вариабилност на максималната скорост на кръвния ток през различните фази на сърдечния цикъл.

Понастоящем предпочитаният за клиничната дейност индекс е RI, тъй като той не зависи така силно от ъгъла на инсонация. Това е от съществено значение при оценка на абдоминалните съдове, които се изобразяват по-трудно и само в определени срезни повърхности. При ниска периферна резистентност стойностите на RI ще намаляват, а при висока ще се увеличават. Това позволява използването на този индекс за оценка и проследяване на дифузни паренхимни бъбречни процеси. За определянето му се използват интерлобарните артерии, тъй като параметрите, получени при тяхното изследване, са стабилни.

Аркуатните артерии (определящи кортикомедуларното свързване) и интерлобарните артерии (непосредствено до пирамидите) могат лесно да се изобразят с цветен или с пауър доплер при пробен обем 2 mm. Необходимо е да се получат 3 до 5 възпроизводими спектрални криви и да се вземе средната стойност на RI за всеки бъбрек (3, 25, 26, 63, 80, 89, 91, 96, 118, 142, 143, 153, 167, 171, 172, 173, 194, 198, 218).

Промените в интратеналните артериални вълни се свързват с обструкция на урината, бъбречни и бъбречносъдови заболявания (3, 25, 26, 63, 64, 80, 89, 91, 96, 118, 142, 143, 153, 167, 171, 172, 173, 194, 198, 218). Доплеровият резистивен индекс (RI) е полезен параметър за количествено определяне на измененията в бъбречния кръвоток, които могат да възникнат при бъбречно заболяване. Ролята му в диагностиката на бъбречните заболявания все още не е напълно изяснена, като резултатите от проведените до момента проучвания са противоречиви.

Повечето проучвания, описващи потенциалната употреба на доплерова сонография за оценка на бъбречната дисфункция подчертават необходимостта от прецизна техника, правилно измерване и интерпретиране на резултатите (147, 149). Проведени до момента проучвания доказват, че нормалната средна стойност на бъбречния RI е приблизително 0,60. В серия изследвания, обхващащи 58 пациенти, се съобщава за стойности на RI ($\pm$ SD) при лица без бъбречни заболявания от порядъка на 0.60 ± 0.01 (91). Три други проучвания също така съобщават за нормални средни RI стойности от 0.64 ± 0.05 (21 пациенти) (25), 0.58 ± 0.05 (109 бъбрека) (145) и 0.62 ± 0.04 (28 пациенти) (92). Като цяло в момента като горен праг на норма при възрастни се счита RI 0.70 (147, 149). Съществуват, разбира се, и важни изключения от този праг. При децата, обикновено в първите четири години, е нормално средната стойност на RI да превишава 0.70 (12, 27). При пациенти в старческа възраст без бъбречна недостатъчност нормалната RI може да надвиши 0.70 (208). Не е сигурно дали това е нормален феномен, свързан с възрастови промени в съдовия камплайнс, или в резултат на промени в малките съдове на бъбреците вследствие на стареенето.

Ролята на бъбречната доплерова сонография с определяне на RI за диагностика на обструктивните нефропатии все още не е напълно изяснена, но повечето литературни данни до момента я показват като ограничена (11, 14, 25, 45, 52, 63, 81, 88, 94, 95, 127, 131, 147, 152, 154, 156, 175, 177, 179, 217, 230, 234, 235). В серия, публикувана от Chen и сътр. (31), например чувствителността на доплеровата сонография за диагностициране на обструкция е била само 52%. Въпреки че резултатите от изследването са били често положителни при висока степен на обструкция, повечето пациенти с частично запушване са били с нормални RI. Този неуспех на доплеровата сонография за надеждно откриване на нискостепенна обструкция впоследствие е конфигуриран при модели на свине и заек (36, 37). Няколко групи са показали, че чувствителността на доплеровата сонография за откриване на частична обструкция може да бъде подобрена чрез извършване на проучването след форсирана диуреза (диуретична доплерова сонография) (10, 17, 105, 117, 138, 140, 192, 193, 232). Противоречиви са резултатите от проведени други изследвания (25, 63, 137, 147, 194, 195). В серия изследвания в Университета в Мичиган са пролучени RI от 21 хидронефротични бъбрека преди нефростомия. Средният RI при 14 бъбрека с потвърдена обструкция (0.77 ± 0.04) е значително по-висок от средния RI от седем бъбрека с необструктивна хидронефроза (0.64 ± 0.04). Освен това стойностите на RI се връщат в нормално състояние след нефростомия (152). Тези окуражаващи резултати са по същество дублирани в по-голямо проучване на 229 бъбрека. В него RI с праг от 0,70 показва чувствителност и специфичност на доплеровата диагноза на обструкцията от 92% и 88% съответно. Освен това точността на доплеровата диагноза на обструкцията се увеличава, когато

RI на потенциално запушения бъбрек е сравнен с този на незасегнатия контралатерален бъбрек. Разлика в RI, по-голяма от 0,10 между бъбреците, се наблюдава само при истинска обструктивна пелвикалиектазия (156). След тези окуражителни резултати бяха публикувани серии, показващи потенциала на доплеровата сонография да диференцира обструктивна и необструктивна бъбречна пелвикалиектазия (150) и да се определи проходимостта на уретералния стент (158).

Потенциалната роля на доплеровата сонография при оценката на бъбречната колика е особено противоречива. В две първоначални серии RI, по-голям от 0.70, или разлика над 0.06-0.10 между средните RI стойности между бъбреците, е установено, че е силно специфична и чувствителна за остра обструкция (154, 175). По-късно тези обнадеждаващи резултати обаче не бяха потвърдени. В проучване, проведено в Университета в Питсбърг при 32 пациенти с предполагаема обструкция на уретера например чувствителността и спецификата на доплеровата оценка на обструкцията са само 44% и 82%, съответно (217). Deуое и сътр. публикуват почти идентични резултати (45).

Потенциалът на доплеровата сонография да служи като полезен допълнителен елемент за диагностика на необструктивните бъбречни болести е разгледан в серия статии, публикувани от групата от Мичиганския университет. В първоначалната работа, извършена от Platt и сътр., резултатите от бъбречна биопсия на 41 пациенти са корелирали с RI анализ. Пациентите с изолирано гломерулно заболяване имат нормални RI стойности (средно 0,58), докато пациентите с васкуларно или интерстициално заболяване имат значително повишени стойности на RI (съответно 0,87 и 0,75) (148). Parolini и сътр. установяват, че RI корелира

добре с бъбречната функция, като стойности на $RI > 0.7$ е строг предиктор за прогресия към бъбречна недостатъчност при пациенти с ХБЗ (141). Доплеровата сонография може да подпомогне лечението на установеното бъбречно заболяване. В серия, публикувана от Patriquin и сътр., доплеровата сонография може да предскаже възстановяването на бъбреците от хемолитичен уремичен синдром преди клиничното подобрене (142). По подобен начин се смята, че RI корелира добре с бъбречното засягане при пациенти с прогресивна системна склероза (9). Способността на доплеровата сонография да идентифицира латентния хепаторенален синдром преди чернодробна трансплантация е показана от групата на Университета в Мичиган (151). Същите изследователи съобщават, че доплеровата сонография е полезна при предсказване на изхода на пациенти с лупусен нефрит: в проспективна серия от 34 пациенти с различна степен на нефрит се е показала повишена стойност на RI като показател за лош бъбречен изход дори при пациенти с нормална бъбречна функция (157). Доплеровата сонография също е предложена като полезен инструмент за оценка на необструктивната остра бъбречна недостатъчност, като е установено, че RI , по-голям от 0,70, е надежден дискриминатор между остра тубулна некроза и преренална недостатъчност, макар че липсва теоретична рамка (и подкрепящи хистологични заключения), за да се обясни това. Накрая, RI се препоръчва като полезен маркер на диабетната нефропатия (54, 198), въпреки че други проучвания предполагат, че доплеровата сонография предлага малко над нивата на серумния креатинин и креатининовия клирънс при пациенти с ранна диабетна нефропатия и нормална бъбречна функция (136, 155, 183). Разбира

се, ролята на RI в диагностиката на необструктивните бъбречни заболявания все още изисква провеждане на допълнителни проучвания. Съществуват и противоречиви резултати, които не потвърждават връзката между степента на бъбречна дисфункция (оценява се чрез стойностите на серумния креатинин) и RI (119, 128).

2.3. ПББ

Пункционната бъбречна биопсия (ПББ) е основен метод за диагностика на бъбречните заболявания. Първата отворена бъбречна биопсия е проведена през далечната 1901 г. Въпреки че първата радиографски водена перкутанна бъбречна биопсия е извършена през 1944 г. от Nils Alwall, за първи път тя е описана в литературата от Iversen и Brun през 1951 (219).

Бъбречната биопсия се превръща в златен стандарт за диагностициране на патологични бъбречни заболявания от началото на 50-те години на миналия век. С течение на времето имунохистологичните и ултраструктурните микроскопични техники се подобряват и предоставят повече информация за причината и класификацията на бъбречните заболявания, отколкото тази, която се предлага само от обикновената микроскопия. ПББ се превърна в предпочитан метод за получаване на критична информация, която може да се използва заедно с лабораторните, серологични и генетични тестове за диагностициране на различни бъбречни заболявания, както остри, така и хронични. Процедурата носи относително нисък риск и дава съществена информация. Потенциалните усложнения включват кървене, изискващо трансфузия, хематурия, образуване на артериовенозна фистула и периренален хематом (114).

Съвременната ПББ се провежда под ехографски контрол с автоматични игли. Тя позволява отдиференцирането на реналните нарушения при първични гломерулонефрити (ПГН), вторични гломерулонефрити (ВГН) като резултат от засягане при системни заболявания, тубулоинтерстициални или съдови увреждания. ПББ предоставя важна клинична информация, която дава възможност за оценка на прогнозата, прогресията и управлението на бъбречните болести (15, 79, 97, 166, 221).

Епидемиологичният анализ на доказаните с биопсия нефропатии позволява да се разберат честотата и разпространението на различните видове бъбречни заболявания, въпреки че информацията в проучванията, публикувани до момента, варира значително (24, 41, 55, 71, 98, 106, 110, 113, 116, 126, 129, 132, 146, 159, 185, 196, 203, 204).

Хистологичната класификация на бъбречните заболявания се поставя съобразно препоръките на Световната здравна организация от 1995 г. Различават се първични и вторични гломерулонефрити, тубуло-интерстициално увреждане и съдови заболявания. Към първичните гломерулонефрити, като причина за ХБЗ се включват бързопрогресиращ гломерулонефрит, гломерулонефрит с минимални промени, мезангиопролиферативен гломерулонефрит, огнищна и сегментна гломерулна склероза и хиалиноза, мембранозен гломерулонефрит, мембранопротролиферативен гломерулонефрит и IgA гломерулонефрит. Хистологичните варианти на вторичните гломерулонефрити са диабетна нефропатия, лупусен нефрит, бъбречно засягане при системен васкулит, бъбречна амилоидоза, миеломен бъбрек.

Търсенето на биомаркери за оценка на бъбречната функция, които да са достатъчно специфични, чувствителни и подходящи за рутинно

приложение, продължава повече от един век. Причина за това е, че в световен мащаб и у нас се наблюдава тенденция за увеличаване на бъбречните заболявания (БЗ), респективно – на ХБН. Представените в литературата данни доказват нуждата от нови, надеждни маркери или комбинация от такива, които да предсказват ранната поява на ХБЗ. В последните години ролята на уромодулин за ранна диагностика на ХБЗ започна да се дискутира все по-усилено. Все още не са натрупани достатъчно доказателства в тази насока и изследванията продължават. CysC – друг сравнително нов биомаркер, вече се утвърди като по-надежден от креатинина за диагностика на ХБЗ, но доказателства с потвърдителен характер в тази насока все още са необходими. От друга страна, промените в резистивния индекс, установени чрез доплерово изследване на бъбреците, също имат потенциал да бъде използван като ранен маркер за поява на ХБЗ. Комбинацията от уромодулин, CysC и резистивен индекс би могла да спомогне за ранната диагностика и прогноза на ХБЗ.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел на изследването

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

Задачи на изследването

За осъществяване на набелязаната цел дефинираме следните задачи:

1. Да се оцени бъбречната функция при пациентите с ХБЗ, като се използват общоутвърдените биохимични маркери за бъбречна увреда.
2. Да се изследват цистатин С (CysC) и уромодулин при пациенти с различна степен на ХБЗ.
3. Да се изследва резистивният индекс при пациенти с различна степен на ХБЗ.
4. Да се изследват взаимовръзките между общоутвърдените биохимични маркери за бъбречна увреда и CysC.
5. Да се изследват взаимовръзките между общоутвърдените биохимични маркери за бъбречна увреда и уромодулин (sUmod).
6. Да се изследват взаимовръзките между общоутвърдените биохимични маркери за бъбречна увреда и резистивния индекс (RI).
7. Да се изградят диагностични критерии за ранна диагностика на ХБЗ.
8. Да се изгради прогностичен модел за развитие на ХБЗ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Материал

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

Включващи критерии:

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

Исключващи критерии:

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

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

Пациентите са на средна възраст 56.81 ± 14.242 години, като 108 от тях са жени (52.2%) и 99 (47.8%) – мъже.

Методи

1. Анкетен метод

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

2. Клинични методи

2.1. Пълен физикален преглед

2.2. Измерване на ръст и тегло и изчисляване на индекс на телесна маса (BMI)

2.3. Измерване на артериално налягане при стандартни условия.

3. Лабораторни методи

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

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

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

3.4. Гломерулната филтрация е изчислена по формулата на MDRD:

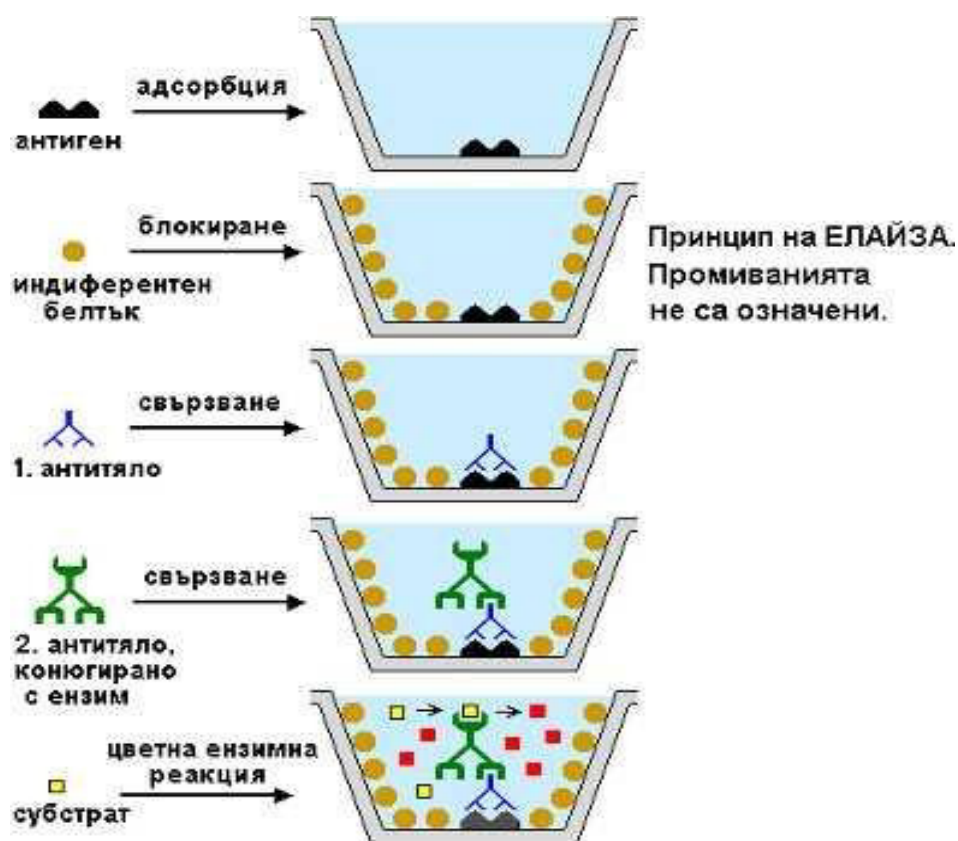
$$\text{ГФ (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 175 \times (\text{SCR})^{-1} \times 154 \times (\text{възраст})^{-0.742}$$
(ако изследваният пациент е жена)

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

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

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

са от пластмаса, върху която се адсорбират белтъците. Като първа стъпка в ямките се налива разтвор на антигена и се оставя за известно време, за да може част от него да се адсорбира върху дъната и стените на ямките. След това остатъкът от антигена се изсмуква. За известно време ямките се запълват с разтвор на някакъв индиферентен белтък, най-често говежди серумен албумин. Идеята е той да покрие пластмасата, като я блокира и по този начин да не позволява на никой от следващите реагенти да се адсорбира върху нея неспецифично. Ямките се изпразват отново и в тях се нанася разтворът на първото антитяло. Дава му се време да реагира. След реакцията с антигена антитялото се изсмуква и ямките се промиват. Добавя се второ, белязано с ензим антитяло, което след определен престой в ямката отново се оставя да престои и се промива. Добавя се субстрат за развитие на цветна реакция, катализирана от ензима, с който е белязано второто антитяло. На различните етапи от реакцията се оставят контроли без антиген, без първо или без второ антитяло (фиг. 4).



Фиг. 4. Принцип на ELISA метода.
(Адаптирано от <https://medpedia.framar.bg/>)

След като цветната реакция се развие, ямките-проби се сравняват с контролите. Качествена оценка на резултата може да се получи по интензитета на цветната реакция в ямката. Точното количествено отчитане се извършва на фотометричен принцип от ELISA reader – "четци".

3.5.2. Изследване на CysC

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

В Biovendor Human Cystatin C ELISA, стандартите, качествените контроли и пробите се инкубират в микротитратни ямки на плочка, които предварително са покрити с поликлонално античовешко CysC антитяло. След 30 минути центрофугиране инкубация/300 оборота в минута се промиват трикратно. Приготвя се и се добавя конюгиращ разтвор, като отново следва инкубация за 30 минути/300 оборота в минута. Отново следва трикратно измиване, добавя се разтвор на субстрат. Инкубира се 10 минути, след което се добавя разтвор на киселина за спиране на реакцията. Измерва се абсорбираният продукт, който е пропорционален на концентрацията на CysC. Конструира се стандартна крива чрез нанасяне на граници на стойностите на абсорбция спрямо концентрациите на стандартите за CysC и концентрациите на неизвестни проби се определят с помощта на тази крива.

3.5.3. Изследване на уромодулин

Използван е ELISA kit (Euroimmun AG, Lübeck, Germany). 96-ямкова плака се покрива предварително с уромодулин и се блокира, за да се намали неспецифичното свързване. Пробите от плазма се разреждат 1:101, като се използва буфер за разреждане. Общо 100 µL калибратори, контролни или разредени проби се пипетират в ямките на микро-

титърната плака, които първоначално са покрити с уромодулин. Впоследствие се добавят 100 μL антитяло до крайна концентрация 50 ng/mL. Микротитърната плака се покрива с фолио и се инкубира в продължение на 120 минути при 450 оборота в минута (rpm) на стайна температура (+18°C до +25°C) в ротационен шейкър. След 2 часа микротитърната плака се промива 3 пъти, като се използва 300 μL промивен буфер. Общо 100 μL стрептавидин-пероксидаза (крайна концентрация 67 ng/mL) се пипетират във всяка ямка, последвана от друга инкубация в продължение на 30 минути при 450 rpm. Следва ново трикратно промиване на микротитърната плака с 300 μL промивен буфер. Добавя се 100 μL субстратен разтвор (съдържащ хромоген тетраметилбензидин и водороден пероксид като субстрат за стрептавидин-пероксидаза), който се пипетира във всяка ямка. Микротитърната плака се инкубира на тъмно за 15 минути при стайна температура. Реакцията се прекратява чрез добавяне на 100 μL стоп разтвор. Това причинява промяна на цвета от синьо към жълто. Накрая субстратният разтвор се измерва с помощта на фотометър при дължина на вълната 450 nm и референтна дължина на вълната между 620 nm и 650 nm. Долната граница на откриване на уромодулина при този тест е 2.0 ng/mL.

4. Инструментални методи

4.1. Стандартна 12-канална ЕКГ

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

4.2. Ехографско изследване на бъбреците

На всички болни е направена абдоминална ехография с помощта на ехографски апарат HITACHI ALOKA F31. Определен е размерът на

бъбреците (надлъжен и напречен), измерена е дебелината на паренхимата и е определена неговата ехогенност по скалата на Hricak.

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

4.3. Пункционна бъбречна биопсия с хистологично изследване на биоптата

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

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

5. Статистически методи

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

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

А. Описателни методи и методи за оценка:

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

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

3. Графични изображения.

Б. Методи за проверка на хипотези:

1. Непараметрични методи

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

1.2. Двуйзвадков тест на Колмогоров-Смирнов (Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Test) – сравняване на две групи на една количествена променлива, когато разпределението не е нормално. Той сравнява

разликите между две кумулативни относителни разпределения на честотите.

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

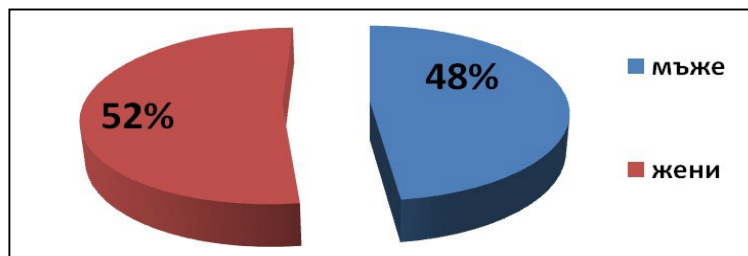
1.4. Тест на Крускал-Уолис (Kruskal-Wallis Test) – сравняване на разпределенията (основно медианите) на количествена променлива, когато разпределението не е нормално, в повече от две групи на една качествена променлива. Предназначен е за проверка на равенството на медианите в няколко извадки (повече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

В. Корелационен анализ:

1. Непараметричен коефициент на линейна корелация – Спирман.

РЕЗУЛТАТИ

В проучването са включени 207 пациенти с ХБЗ – 108 жени (52.2%) и 99 (47.8%) мъже (фиг. 5).



Фиг. 5. Разпределение на пациентите по пол

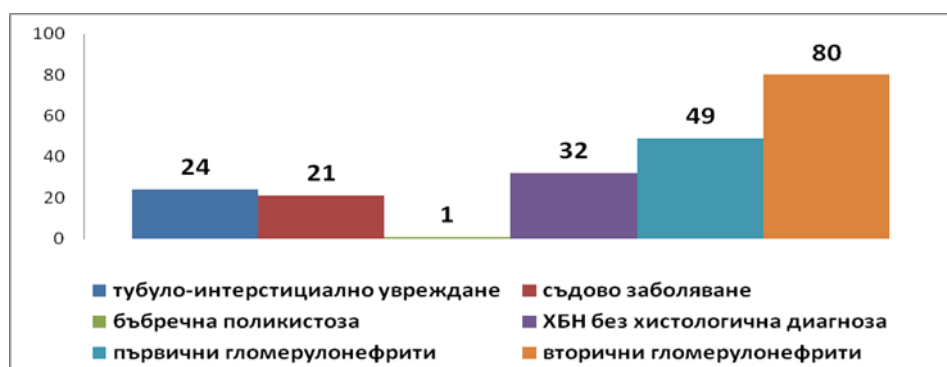
На таблица 2 са представени основните демографски характеристики на пациентите.

Таблица 2. Демографски данни на проучваните пациенти

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

Различните форми на ХБЗ, диагностицирани при пациентите, са представени на фиг. 6. При 24 пациенти като причина за ХБЗ е диагностицирано тубулоинтерстициално увреждане, при 21 – съдово заболяване, и при 1 пациент – бъбречна поликистоза. При 32 от случаите не е установено хистологично заболяването, довело до клинични изяви на ХБН, тъй като при диагностицирането пациентите са били веднага включвани на диализно лечение или са били с различни противопоказания за провеждане на ПББ. Основната група ХБЗ са хроничните гломерулонефрити – при 129 пациенти (49 първични и 80 вторични гломерулонефрита). Всички гломерулонефрити са верифицирани хистологично чрез ПББ, проведена преди включване в проучването. Резултатите

от хистологичното изследване са с белези на частична ремисия в резултат на лечение при 28 пациенти, 41 случая са активни и 11 – в пълна ремисия.



Фиг. 6. Клинични форми на ХБЗ

Различните форми на първичен гломерулонефрит са представени в таблица 3, а хистологичните варианти на вторични гломерулонефрити са представени в таблица 4.

Таблица 3. Хистологичен вариант на първичен гломерулонефрит

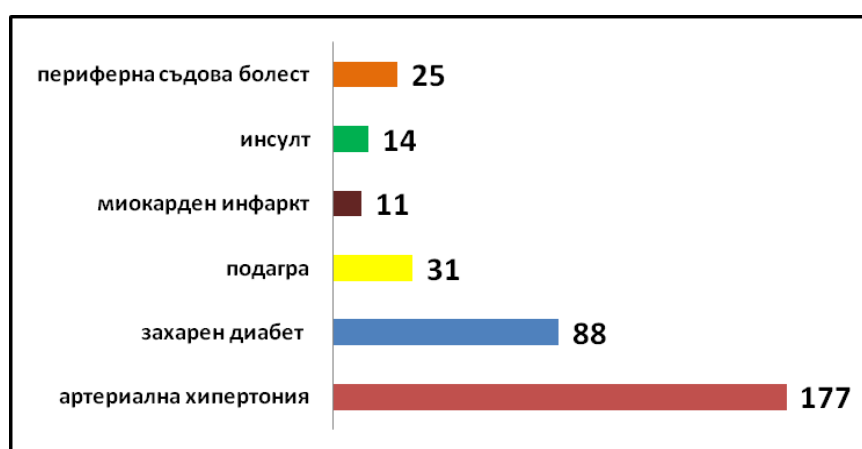
Хистологичен вид	N (брой)
Бързопрогресиращ гломерулонефрит	3
Гломерулонефрит с минимални промени	11
Мезангиопролиферативен гломерулонефрит	6
Огнищна и сегментна гломерулна склероза и хиалиноза	18
Мембранозен гломерулонефрит	3
Мембранопролиферативен гломерулонефрит	1
IgA гломерулонефрит	7

Таблица 4. Хистологичен вариант на вторичен гломерулонефрит

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

Средната продължителност на ХБЗ е 94.45 ± 57.872 месеца.

От придружаващите заболявания най-често се срещат артериална хипертония – при 177 (85.51%) пациенти с ХБЗ, захарен диабет – общо 88 пациенти (42.51%), от които 30 със захарен диабет тип 1 и 58 с тип 2; подагра – 31 пациенти (14.98%). Миокарден инфаркт са преживели 11 пациенти (5.31%), инсулт – 14 (6.76%), а при 25 пациенти е документирана в миналото периферна съдова болест (12.08%). При повечето от пациентите придружаващите заболявания са били повече от едно (фиг. 7).



Фиг. 7. Придружаващи заболявания

Провежданата антихипертензивна терапия като групи медикаменти е представена в табл. 5.

Таблица 5. Антихипертензивна терапия

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

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

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

Резултатите от хематологичните и биохимични лабораторни показатели на пациентите са представени в табл. 6 и 7.

Таблица 6. Основни хематологични показатели

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

Таблица 7. Биохимични лабораторни резултати

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

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

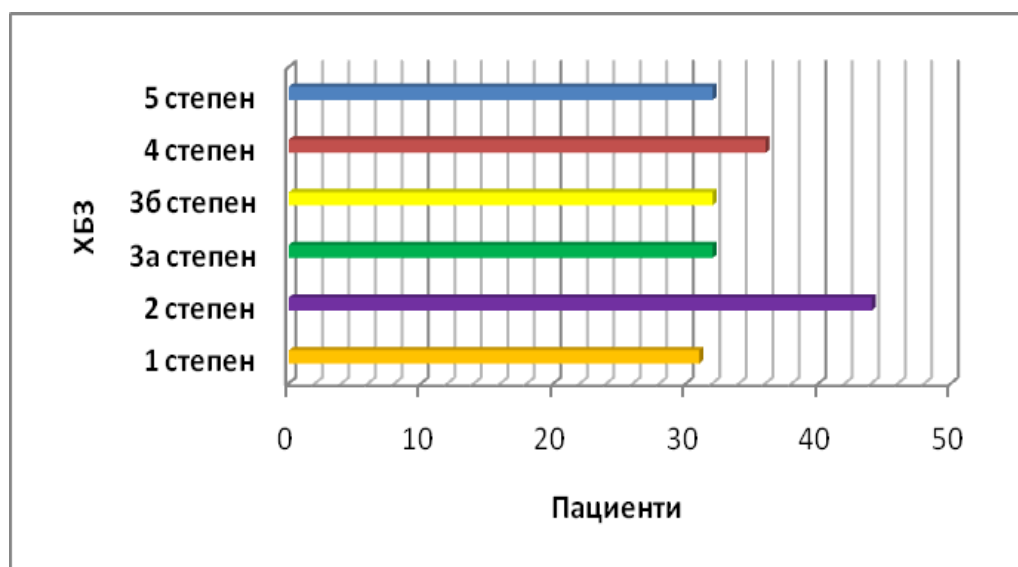
Липидният статус на пациентите е представен в табл. 8.

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

Таблица 8. Липиден профил на пациентите

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

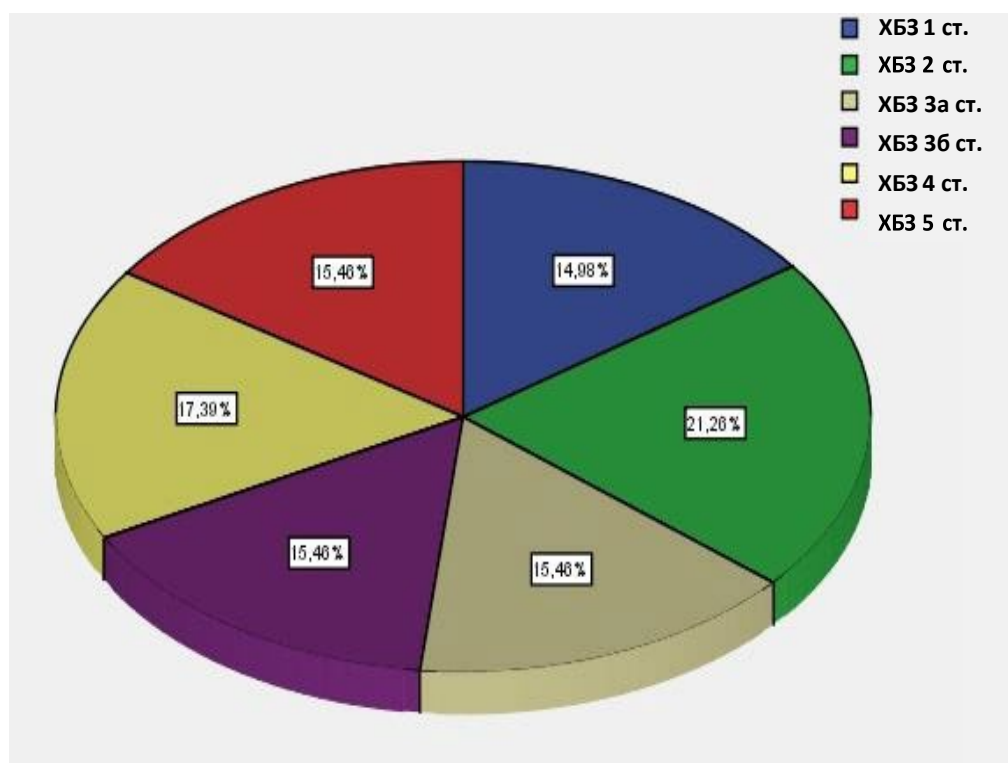
Пациентите са разделени в пет група в зависимост от препоръките на KDIGO (фиг. 8 и фиг. 9).



Фиг. 8. Разпределение на пациентите според степента на ХБЗ

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

Основните демографски показатели в зависимост от степента на ХБЗ, са представени в табл. 9.

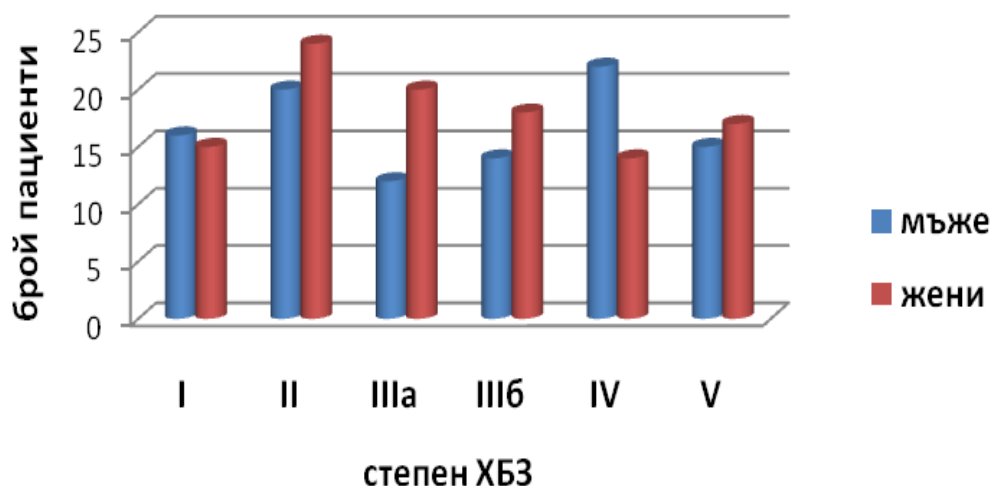


**Фиг. 9. Процентно разпределение на пациентите
в зависимост от степента на XБЗ**

Таблица 9. Демографски показатели на пациентите според степента на XБЗ

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

Разпределението по пол в зависимост от степените на ХБЗ е представено на фиг. 10.



Фиг. 10. Полово разпределение според степените на ХБЗ

Основните стойности на sUmod, CysC, серумен креатинин, урея, GFR и пикочна киселина на различните пациенти, в зависимост от степените на ХБЗ, са представени в таблица 10.

Таблица 10. Основни лабораторни показатели в зависимост от степента на ХБЗ

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

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

Групите антихипертензивни медикаменти, използвани за лечение на АХ, при пациентите в зависимост от степента на ХБЗ са представени в табл. 11.

Таблица 11. Антихипертензивни медикаменти според степента на ХБЗ

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

Промяната в средните стойности на резистивния индекс, определен при ехографското изследване на бъбреците, спрямо степента на ХБЗ е представен в табл. 12.

Таблица 12. Резистивен индекс според степента на ХБЗ

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

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

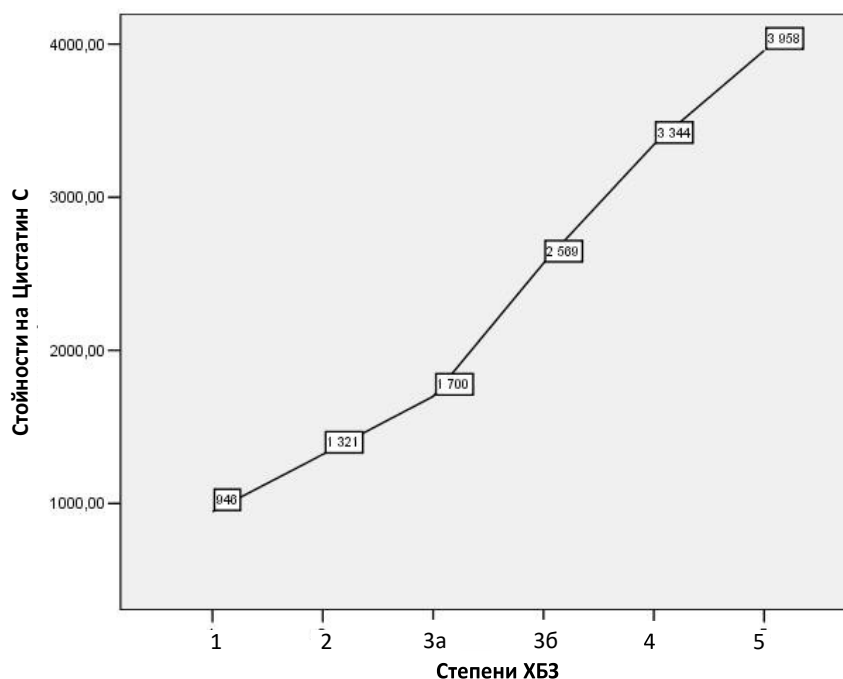
– Анализ на получените резултати за CysC

Средните стойности на CysC в зависимост от степента на ХБЗ са представени в табл. 13.

Таблица 13. CysC според степента на ХБЗ

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

С напредване на степента на ХБЗ нарастват и стойностите на CysC (фиг. 11).



Фиг. 11. Стойности на CysC според степента ХБЗ

Съществуват статистически значими разлики между стойностите на CysC за ХБЗ първа степен, сравнени със средната стойност на CysC за ХБЗ втора степен ($p = 0.002$), както и средните стойности при ХБЗ първа степен и останалите степени ($p < 0.0001$) (табл. 14).

Основните резултати от корелационния анализ са представени в табл. 15.

Таблица 14. Значение на CysC при различните степени ХБЗ

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

C * са отбелязани статистически значимите разлики

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

Съществува положителна корелационна зависимост между продължителността на ХБЗ и стойностите на CysC ($r = 0.294$, $p < 0.001$). Положителна е корелацията между продължителността на АХ и стойностите на CysC ($r = 0.208$, $p = 0.006$). Положителна корелация се отчита и между стойностите на систолното АН ($r = 0.379$, $p < 0.001$), както и на диастолното АН ($r = 0.277$, $p < 0.001$) и стойностите на CysC. От хематологичните показатели хемоглобинът ($r = -0.578$, $p < 0.001$), хематокритът ($r = -0.535$, $p < 0.001$) и еритроцитите ($r = -0.588$, $p < 0.001$) корелират със стойностите на цистатин С, като връзката е отрицателна.

CysC показва статистически значима корелационна зависимост с албумина ($r = -0.363$, $p < 0.001$), пикочната киселина ($r = 0.363$,

$p < 0.001$), серумния креатинин ($r = 0.808$, $p < 0.001$), уреята ($r = 0.785$, $p < 0.001$) и eGFR ($r = -0.822$, $p < 0.001$).

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

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

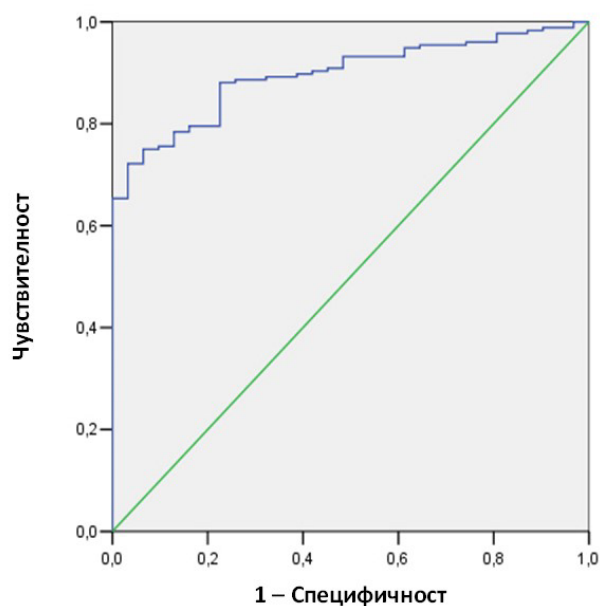
Таблица 15. Корелационна зависимост между CysC и други показатели

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

На фиг. 12 е представена ROC кривата за стойностите на CysC при сравнение на ХБЗ 1 степен и останалите степени на ХБЗ. Площта под кривата е 0,896 (95% CI 0.851–0.941), $p < 0.023$.

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

Рок крива на CysC ХБЗ 1 степен спрямо останалите степени



Фиг. 12. ROC анализ CysC 1-ва степен ХБЗ и останалите степени ХБЗ

В табл. 16 са представени различни стойности на CysC, които със значителна чувствителност и специфичност могат да позволят разграничаването на две съседни степени ХБЗ.

Таблица 16. Чувствителност и специфичност на CysC за определяне на ХБЗ степените

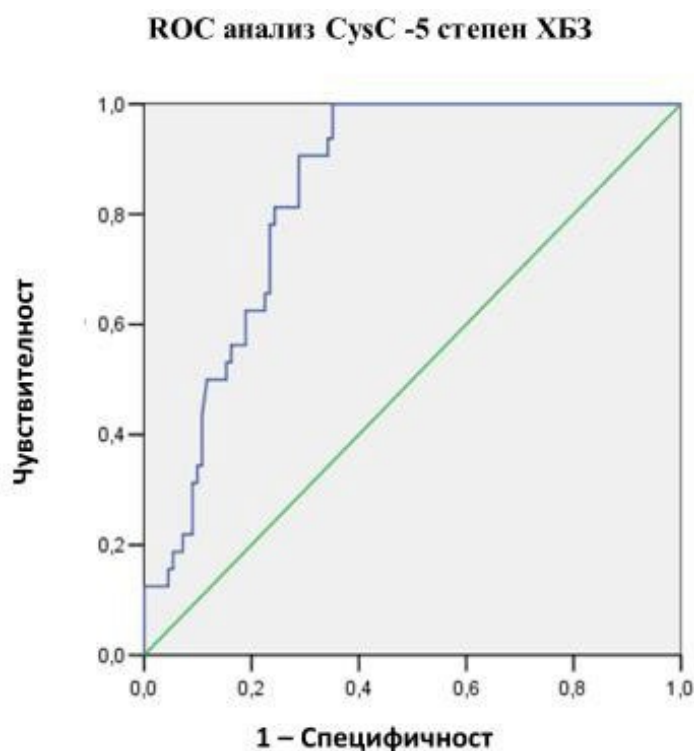
Степен ХБЗ	Стойност CysC	Чувствителност %	Специфичност %
1-ва спрямо 2-ра	992.47	63.6	77.4
2-ра спрямо 3а	1213.51	78.10	63.60
3а спрямо 3б	1772.2	81.30	62.50
3б спрямо 4	3532.635	61.10	90.60

При стойности на CysC ≥ 992.47 ng/ml вероятността за това пациентът да е във втора група ХБЗ, е с относително висока чувствителност на резултата – 63.6%, и добра специфичност – 77.4%. Логистичният регресионен анализ показва, че стойности на CysC, по-големи от 992.47 ng/ml повишават 6 пъти вероятността пациентът да попадне във втора степен ХБЗ, а не в 1-ва степен (OR 6,00; 95% CI 2,116 – 17,012; $p = 0,001$). Резултатите за другите степени ХБЗ са представени в табл. 17.

Таблица 17. CysC като показател за оценка на риска за различните степени на ХБЗ

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

На фиг. 13 е представена ROC кривата за стойностите на CysC при сравнение ХБЗ 5 степен и останалите степени на ХБЗ. Площта под кривата е 0,841 (95% CI 0.778–0.903), $p < 0.001$.



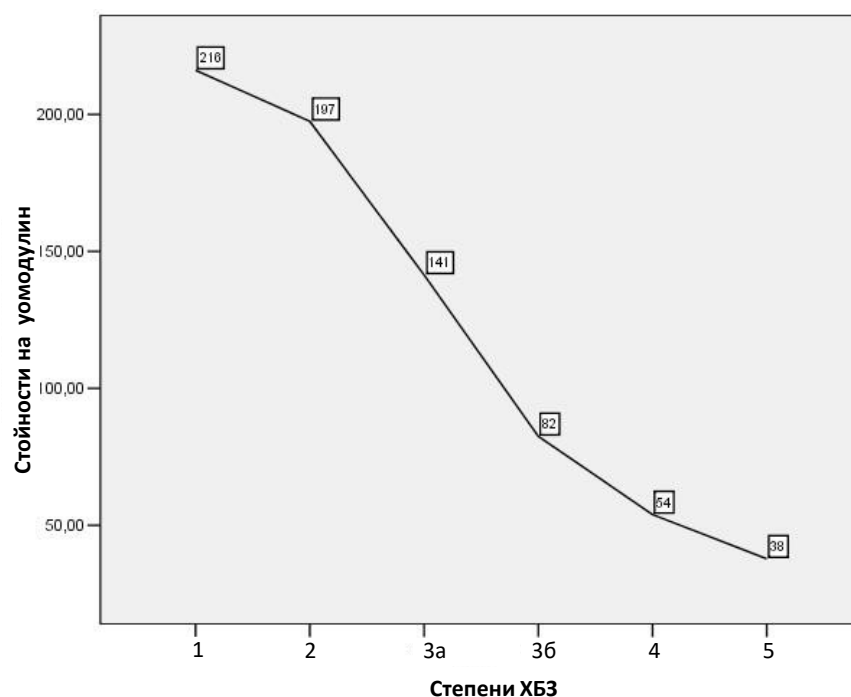
Фиг. 13. ROC анализ CysC-5 степен ХБЗ и останалите степени ХБЗ

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

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

– Анализ на получените резултати за уромодулин

С напредване на степента на ХБЗ намаляват стойностите на уромодулин (фиг. 14).



Фиг. 14. Стойности на уромодулин според степента ХБЗ

В табл. 18 са представени средните стойности на уромодулин в зависимост от степента на ХБЗ.

Таблица 18. Средни стойности на уромодулин в зависимост от степента на ХБЗ

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

При сравнение стойностите на sUmod при различните степени ХБЗ, за по-голяма част от случаите съществуват статистически значими разлики ($p = 0,0033$ при спазване правилото на Бонферони) (табл. 19).

Таблица 19. Значение на уромодулин при различните степени ХБЗ

Степени на ХБЗ, между които е сравняван уромодулин	Р-стойност
$\frac{1}{2}$	0,354
1/3a	0,009
1/3б	<0,0001*
$\frac{1}{4}$	<0,0001*
1/5	<0,0001*
2/3a	0,019
2/3б	<0,0001*
2/4	<0,0001*
2/5	<0,0001*
3a/3б	0,002*
3a/4	<0,0001*
3a/5	<0,0001*
3б/4	0,008
3б/5	<0,0001*
4/5	0,022

С * са отбелязани статистически значимите разлики;

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

Резултатите от корелационния анализ, които показват най-значимите зависимости са представени в табл. 20.

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

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

Таблица 20. Корелационни зависимости на sUmod

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

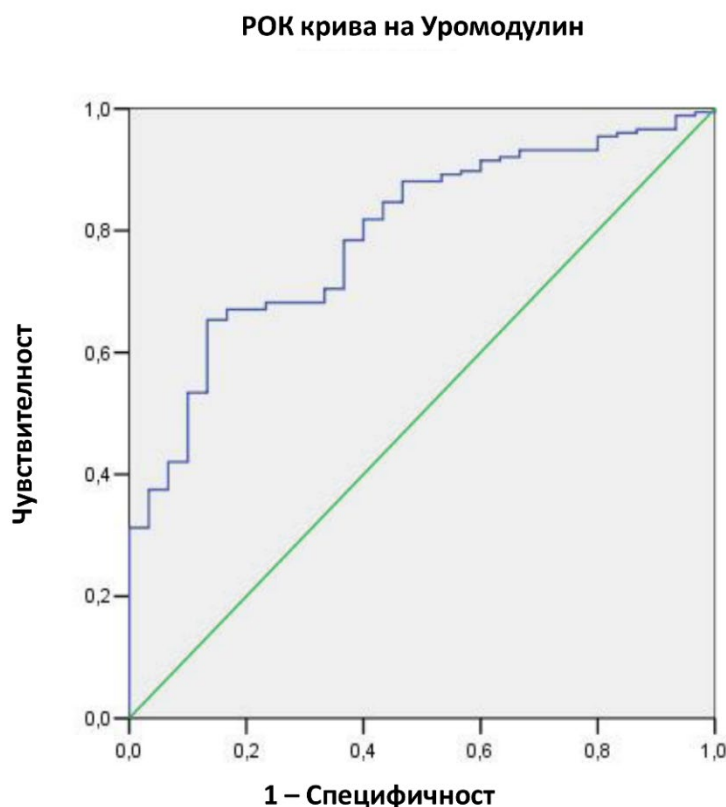
Корелационният анализ показва негативна връзка между sUmod и серумния креатинин ($r = -0.712$, $p < 0.0001$), стойностите на уреята ($r = -0.680$, $p < 0.0001$), пикочната киселина ($r = - 0.297$, $p < 0.0001$) и CysC ($r = -0.680$, $p < 0.0001$). Същевременно корелацията между sUmod с албумина ($r = 0.274$, $p < 0.0001$), протеинурията ($r = -0.351$, $p < 0.0001$) и eGFR ($r = 0.713$, $p < 0.0001$) е положителна.

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

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

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

На фиг. 15 е представена ROC кривата за стойностите на уромодулин при 1-ва степен ХБЗ и останалите степени на ХБЗ. Площта под кривата е 0.793 (95% CI 0.716-0.870), $p = 0.039$.



Фиг. 15. ROC анализ уромодулин – 1-ва степен ХБЗ останалите степени ХБЗ

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

В табл. 21 са представени различни стойности на уромодулин, които със значителна чувствителност и специфичност могат да позволят разграничаването на две съседни степени ХБЗ.

Таблица 21. Чувствителност и специфичност на стойностите на уромодулин за разграничаване на различните степени ХБЗ

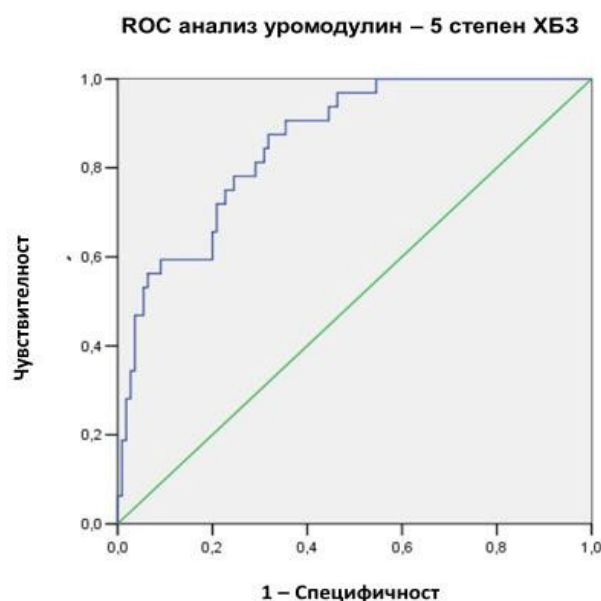
Степен ХБЗ	Стойност уромодулин	Чувствителност %	Специфичност %
1-ва спрямо 2-ра	179,73	81,80%	60,00%
2-ра спрямо 3а	159,08	71,90%	61,40%
3а спрямо 3б	63,151	50,00%	90,60%
3б спрямо 4	39,545	44,40%	87,50%
4 спрямо 5	28,4575	56,30%	80,60%

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

На фиг. 16 е представена ROC кривата за стойностите на уромодулин за 5-а степен ХБЗ и останалите степени на ХБЗ. Площта под кривата е 0,857 (95% CI 0.791-0.923), $p < 0.001$.

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

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



Фиг. 16. ROC анализ уромодулин – 5 степен ХБЗ останалите степени ХБЗ

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

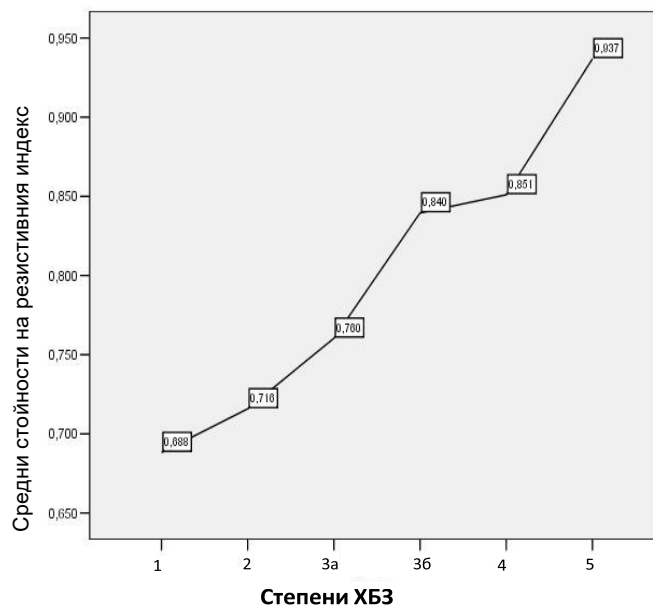
Резултатите за другите степени ХБЗ са представени в табл. 22.

Таблица 22. Уромодулин като показател за оценка на риска за различните степени на ХБЗ

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

– Анализ на получените резултати за резистивен индекс

С напредване на степента на ХБЗ нарастват стойностите на резистивния индекс (фиг. 17).



Фиг. 17. Стойности на RI според степента на ХБЗ

Основните корелационни зависимости с участието на RI са представени в табл. 23.

Таблица 23. Корелационни зависимости на RI

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

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

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

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

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

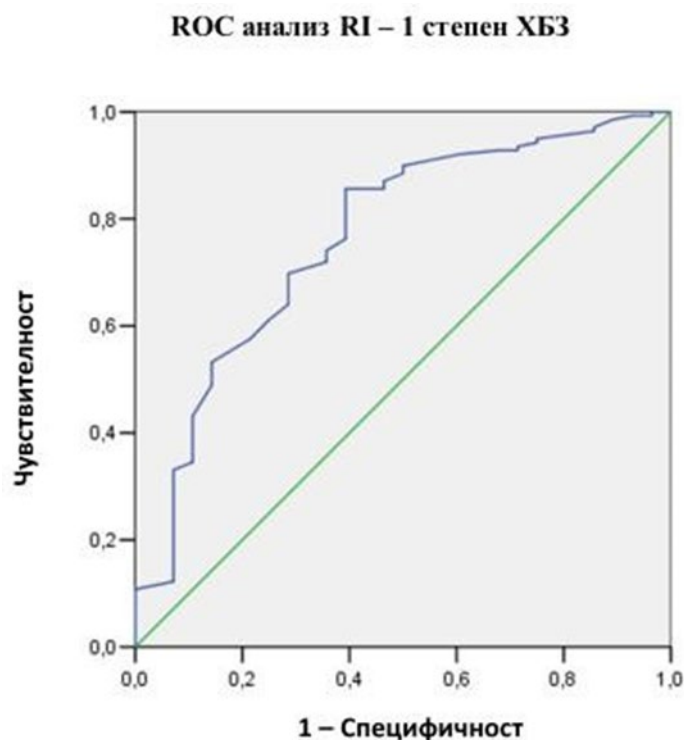
Резистивният индекс корелира добре със серумния креатинин ($r = 0.547$, $p < 0.0001$), стойностите на уреята ($r = 0.573$, $p < 0.0001$), протеинурията ($r = 0.253$, $p = 0.001$) и eGFR ($r = -0.595$, $p < 0.0001$).

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

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

На фиг. 18 е представена ROC кривата за стойностите на резистивния индекс при ХБЗ 1-ва степен спрямо останалите степени на ХБЗ. Площта под кривата е 0.764 (95% CI 0.663-0.865), $p < 0.001$.

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



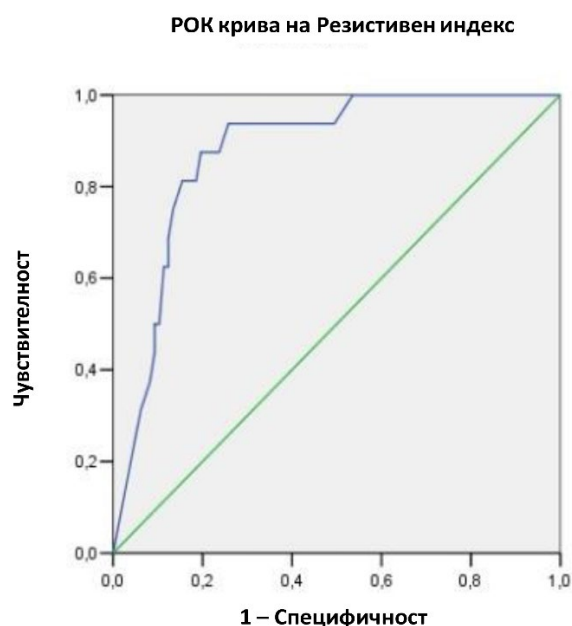
Фиг. 18. ROC анализ RI – 1-ва степен ХБЗ останалите степени ХБЗ

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

На фиг. 19 е представена ROC кривата за стойностите на резистивния индекс при ХБЗ 5-а степен спрямо останалите степени на ХБЗ. Площта под кривата е 0.877 (95% CI 0.802-0.951), $p < 0.0001$.

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

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



Фиг. 19. ROC анализ RI – 5-а степен ХБЗ останалите степени ХБЗ

С нарастване степента на ХБЗ нараства и резистивният индекс. Различните степени на ХБЗ показват разлики в резистивния индекс, като в повечето случаи тези разликите са статистически значими (табл. 24).

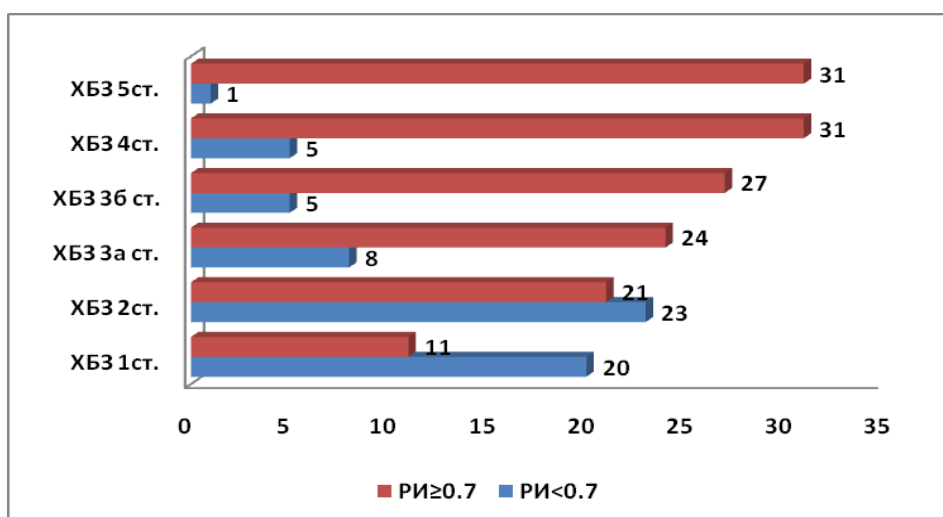
Таблица 24. Значение на Резистивния индекс при различните степени ХБЗ

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

С * са отбелязани статистически значимите разлики
Използвани тестове: Методът на Ман-Уитни и Т-критерий.

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

С нарастване степента на ХБЗ нараства и броят на пациентите с повишен резистивен индекс, като разликата е статистически значима ($p = 0.003$). На фиг. 20 е представено разпределението на пациентите спрямо степента на ХБЗ и RI.



Фиг. 20. Разпределение на пациентите според стойности на RI в различните степени ХБЗ

Основните демографски показатели на двете групи са представени в табл. 25.

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

Таблица 25. Демографска характеристика на двете групи, сравнени спрямо резистивния индекс

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

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

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

* – p-стойност със статистическо значение

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

Съществува статистически значима разлика по отношение наличието на артериална хипертония в двете групи ($p = 0.016$). 47 (75.8%) пациенти от група 1 са с анамнеза за повишено артериално налягане спрямо 130 пациенти в група 2 (89.7%). Продължителността на артериалната хипертония е средно 127.60 ± 108.258 месеца за пациентите в група 1 и 167.98 ± 115.790 месеца за тези в група 2. Разликата е статистически значима ($p = 0.021$). По отношение използването на различните групи антихипертензивни медикаменти също се отчита статистически значима разлика между пациентите в групата с $RI < 0.7$ спрямо тези с $RI \geq 0.7$ ($p < 0.05$ за всички) (табл. 26).

Таблица 26. Антихипертензивна терапия в двете групи спрямо RI

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

Данните са дадени като брой – n (%).

Статистически анализ: Fisher's exact test

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

Резултатите от хематологичните и биохимичните лабораторни показатели са представени в табл. 27 и 28.

Таблица 27. Основни хематологични показатели

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

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

Таблица 28. Биохимични лабораторни резултати

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

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

Липидният статус на пациентите е представен в табл. 29.

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

Въпреки това пациентите с различна степен на протеинурията се различават сигнификантно в двете групи в зависимост от RI ($p = 0.001$). 30 пациенти в група 1 са с албуминурия под 30 mg/24 h и 24 са с протеинурия между 30 и 299 mg/24 h. В тази група само 8 пациенти са с про-

теинурия над 300 mg за 24 часа. За сравнение, в група 2 пациентите с албуминурия < 30 mg/24 h са 33, а други 63 са с екскреция на белтък за 24 часа между 30 и 299 mg. 49 от пациентите са с протеинурия ≥ 300 mg/24 h.

Таблица 29. Липиден профил на пациентите

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

– Рискови фактори и предсказващи модели за развитие на ХБЗ

Множественият логистичен регресионен анализ показва три модела на комбиниране на рисковите фактори за развитие на степени на ХБЗ, различни от степен 1 (табл. 30). Първият модел е с предсказваща точност 85.7%, вторият – с 86.1%, а третият – с 74.05%.

Таблица 30. Комбинирани рискови фактори, повишаващи вероятността за развитие на ХБЗ различна от степен 1

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

В табл. 31 са представени резултатите от логистичния регресионен анализ, които показват комбинирани модели с добра предсказваща точност за разграничаване вероятността пациентът да попадне в по-високата от две съседни степени ХБЗ, различни от степен 1.

Таблица 31. Комбинирани рискови фактори за разграничаване вероятността пациентът да попадне в по-високата от две съседни степени ХБЗ, различни от ХБЗ 1-ва степен

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

ОБСЪЖДАНЕ

В настоящия дисертационен труд са включени 207 пациенти с ХБЗ на средна възраст 56.81 ± 14.24 години. Разпределението по пол е, както следва – 108 жени (52.2%) и 99 (47.8%) мъже. Превалирането на женския пол е в унисон с докладваните до момента популационно базирани проучвания, според които ХБЗ е с по-високо разпространение сред жените (23).

Водеща причина за развитието на ХБЗ са хроничните гломерулонефрити – при 129 пациенти (49 първични и 80 вторични гломерулонефрити). При 15.49% (32 от случаите) не е установено хистологично заболяването, довело до клинични изяви на ХБН, тъй като при диагностицирането пациентите са били включвани веднага на диализно лечение или са били с различни противопоказания за провеждане на ПББ. Значително по-малък брой пациенти са с диагностицирано тубулоинтерстициално увреждане (24 пациенти), съдово увреждане – 21 пациенти или бъбречна поликистоза, която се установява само при един пациент. Докладваните в настоящата работа резултати са сходни с тези, получени от други автори (8, 82, 116).

От първичните гломерулонефрити преобладават огнищна и сегментна гломерулна склероза и хиалиноза – 18 пациенти, следвани от гломерулонефрит с минимални промени – 11 пациенти. Получените от нас резултати са сходни с тези, докладвани от Imtiaz и сътр. При анализ на 1521 биоптата те установяват водеща причина за първичните гломерулонефрити огнищна и сегментна гломерулна склероза и хиалиноза при 297 (19.5%) пациенти (82).

Водещи хистологични варианти на вторичен гломерулонефрит са диабетната нефропатия – 39 пациенти, и лупусният нефрит – 23 пациенти. Получените от нас резултати са сходни с тези, докладвани от Imtiaz

и сътр. (82). В проучване, проведено в Кувейт, Abdallah и сътр. също установяват висока честота на лупусния нефрит в групата навторичните гломерулонефрити (11.7% от случаите), но значително по-ниска честота на диабетната нефропатия – само при 3.3% от пациентите (8).

Средната продължителност на ХБЗ е 94.45 ± 57.872 месеца. От придружаващите заболявания водещи са артериалната хипертония, на второ място – захарен диабет, и на трето – подагра. Сърдечно-съдови усложнения – миокарден инфаркт, инсулт или периферна съдова болест, са установени при общо 36 пациенти (17.39%). Подобни данни за заболяемостта са докладвани в редица публикации (84, 133, 199, 211).

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

– Анализ на получените резултати за CysC

Средните стойности на CysC нарастват с нарастването на степента на ХБЗ. Докато при пациентите с 1-ва степен ХБЗ средните стойности на CysC са 945.7719 ± 283.105 ng/ml, то в групата на пациентите с ХБЗ 5-а степен те са 3958.3141 ± 1915.251 ng/ml. Съществуват статистически значими разлики между стойностите на CysC за ХБЗ първа степен, сравнени със средната стойност на CysC за ХБЗ втора степен ($p = 0.002$), както и средните стойности при ХБЗ първа степен и останалите степени ($p < 0.0001$). Единствените разлики между стойностите на CysC между 2-ра и 3-а степен ХБЗ (1321.133 ± 665.032 ng/ml спрямо 1699.548 ± 701.924 ng/ml; $p = 0.009$), както и между 4-та и 5-а степен ХБЗ (3343.687 ± 827.266 ng/ml спрямо 3958.314 ± 1915.251 ng/ml; $p = 0.547$) не се различават статистически значимо.

DSa и сътр. провеждат проучване сред 120 пациенти с ХБЗ. Те също установяват сигнификантно нарастване стойностите на CysC с нарастване степента на ХБЗ (47). При анализ на 140 пациенти с различни

степени на ХБЗ Tаррег и сътр. също докладват за плавно повишение в стойностите на CysC при преминаване в по-висока степен ХБЗ (207).

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

Положителна е корелацията между продължителността на АХ и стойностите на CysC ($r = 0.208$, $p = 0.006$). Положителна корелация се отчита и между стойностите на систолно АН ($r = 0.379$, $p < 0.001$), както и на диастолното АН ($r = 0.277$, $p < 0.001$) и стойностите на CysC. В свое проучване Менон и сътр. също установяват повишаване на CysC с нарастване стойностите на систолното АН (120). Zhao и сътр. установяват сигнификантно повишени стойности на CysC при пациенти с хипертония, без или с коронарна болест (242).

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

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

Според получените от нас резултати CysC корелира с пикочната киселина ($r = 0.363$, $p < 0.001$). В свое изследване, Narada и сътр. също установяват сигнификантна асоциация между нивата на CysC и стойностите на серумната пикочна киселина ($\beta = 0.241$, $p < 0.001$) (72).

Съществува силна положителна корелация между нивата на SCr и CysC ($r = 0.808$, $p < 0.001$), която е статистически значима в това про-

учване. В своите проучвания Menon и сътр. и DSa и сътр. също установяват силна директна връзка между цистатин С и серумния креатинин ($r = 0.80$; $p < 0.001$ и $r = 0.875$, $p < 0.001$ съответно) (47, 120). Подобни са констатациите от проучванията, проведени от Dhurper и сътр. и Tsai и сътр., които съобщават за положителна корелация между SCr и CysC ($r = 0.665$ и $r = 0.870$ съответно) (46, 216).

Уреята се повишава с напредване на бъбречната увреда (189). CysC корелира силно със стойностите на серумната урея ($r = 0.785$, $p < 0.001$), което още веднъж потвърждава значението на CysC за диагностика на ХБЗ.

Съществува статистически значима отрицателна корелационна връзка между CysC и eGFR ($r = -0.822$, $p < 0.001$). В своите проучвания други автори също докладват за подобни зависимости (46, 100). DSa и сътр. установяват много сходни резултати до нашите ($r = -0.736$, $p < 0.001$) (47). Hojs и сътр. също докладват за силна корелационна зависимост между CysC и eGFR ($r = -0.792$, $p < 0.05$) (75). CysC е полезен при откриване на индивиди с ХБЗ, които имат леко понижение на eGFR в сравнение със SCr. Стойностите на SCr, както и тези на CysC се увеличават с намаляване на eGFR, като при пациенти с лошо контролиран захарен диабет или хипертония, когато нивата на SCr са неубедително променени, може да се използват за скрининг (47).

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

CysC показва корелационна зависимост и с протеинурията ($r = 0.364$, $p < 0.001$). Сходни резултати установяват и Menon и сътр. (120). Yoo и сътр. проследяват над 3 години 1058 пациенти със захарен диабет тип 2. Те установяват, че серумният CysC отразява много по-добре нарастването на албуминурията спрямо серумния креатинин (237). В проучване на Tam и сътр. 60 бъбречно трансплантирани пациенти с давност на операцията над 1 година и наличие на протеинурия са изследвани. Тяхното заключение е, че серумният CysC е много по-полезен за мониторирането на бъбречната функция на реципиенти с протеинурия в сравнение със серумния креатинин (205).

Различните стойности на CysC могат да се използват като предсказващи за прогресия на ХБЗ, както и вероятността според стойностите на CysC да се установи в коя степен ХБЗ ще попадне пациентът. Същевременно стойности на CysC със значителна чувствителност и специфичност могат да позволят разграничаването на две съседни степени ХБЗ. Според получените от нас резултати при стойности на CysC ≥ 992.47 ng/ml вероятността за това пациентът да е във втора група ХБЗ е с относително висока чувствителност на резултата – 63.6%, и добра специфичност – 77.4%. Стойности на CysC, по-големи от 992.47 ng/ml, повишават 6 пъти вероятността пациентът да попадне във втора степен ХБЗ, а не в 1-ва степен (OR 6,00; 95% CI 2,116–17,012; $p = 0,001$). При стойности на CysC ≥ 1213.51 ng/ml вероятността за това пациентът да е в 3а група ХБЗ, е с висока чувствителност на резултата – 78.10%, и специфичност от 63.60%. Стойности на CysC, по-големи от 1213.51 ng/ml, повишават над 6 пъти вероятността пациентът да попадне в 3а степен ХБЗ, а не във 2-ра степен (OR 6,25; 95% CI 2,211–17,667; $p = 0,001$). При стойности на CysC ≥ 1772.2 ng/ml вероятността пациентът да е в 3б група ХБЗ, е с висока чувствителност на резултата – 81.30%, и специфичност от 62.50%. Стойности на CysC, по-големи от 1772.2 ng/ml, по-

вишават над 7 пъти вероятността пациентът да попадне в 3б степен ХБЗ, а не в 3а степен (OR 7.222; 95% CI 2.309-22.588; $p = 0,001$). При стойности на CysC ≥ 3532.635 ng/ml, вероятността за това пациентът да е в 4-та група ХБЗ, е с висока чувствителност на резултата – 61.10%, и специфичност от 90.60%. Стойности на CysC, по-големи от 3532.635 ng/ml, повишават над 15 пъти вероятността пациентът да попадне в 4-та степен ХБЗ, а не в 3б степен (OR 15.190; 95% CI 3.881-59.454; $p < 0.0001$). При стойности на CysC ≥ 1561.9 ng/ml, вероятността за това пациентът да е в група ХБЗ, различна от първа степен, е с най-висока чувствителност на резултата – 72.16%, и много висока специфичност – 96.77%. Стойност на CysC над 2340 ng/ml увеличава шанса за попадането в ХБЗ 5 степен 10 пъти повече в сравнение с шанса пациентът да попадне в някоя от останалите степени (OR 10.698; 95% CI 4.023-28.450; $p < 0,001$).

В свое проучване, обхващащо 800 пациенти с ХБЗ, Wei и сътр. установяват следните стойности за серумния CysC в зависимост от степента на заболяването: 0.71-1.38 mg/L за I степен, 0.83-1.67 mg/L за II степен, 1.02-2.61 mg/L – за IIIа, 1.32-4.48 mg/L – за IIIв, и стойности от 1.95-6.11 mg/L за IV-V степен. Те заключват, че стойностите на CysC могат да се използват за оценка степента на намаление на eGFR (228).

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

– Анализ на получените резултати за уромодулин

С напредване на степента на ХБЗ намаляват стойностите на уромодулин. Това е докладвано за пръв път през 2014 г. от шведски автори, като след това се потвърждава и в редица други проучавния (174, 186).

Leisherer и сътр. установяват сигнификантно по-ниски стойности на sUmod при пациенти с ХБЗ ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) спрямо такива с нормална бъбречна функция (71.9 ± 29.0 vs. $169.1 \pm 76.1 \text{ ng/ml}$, $P < 0.001$). Те отчитат намаляване на sUmod с нарастване степента на ХБЗ. Разликата в sUmod при пациенти с умерено увредена бъбречна функция (ХБЗ 3а степен) и леко увредена функция (ХБЗ 2 степен) е сигнификантна (85.4 ± 34.8 спрямо $152.3 \pm 67.3 \text{ ng/ml}$, $P = 0.004$). В допълнение, пациентите с леко увредена бъбречна функция имат статистически по-ниски стойности на sUmod спрямо тези с нормална бъбречна функция (152.3 ± 67.3 спрямо $176.4 \pm 78.6 \text{ ng/ml}$, $P = 0.001$). Авторите проследяват проспективно 529 коронарни пациенти, като докладват, че ниските нива на уромодулин в серума са свързани с повишен риск от бъдеща бъбречна недостатъчност (107). Единствено Prajczek и сътр. съобщават, че стойностите на sUmod са ниски при здрави контроли и нарастват с напредване на степента на ХБЗ. Най-вероятно докладваните от тях резултати се дължат на различните ELISA методи, използвани в проучванията, както и други фактори в дизайна на тяхното проучване (161).

Според настоящите получени резултати съществуват статистически значими разлики между стойностите на sUmod и различните степени на ХБЗ ($p < 0.0001$ за всички). Най-високи средни стойности на уромодулин са измерени при пациентите с ХБЗ 1-ва степен ($216.1343 \text{ ng/ml} \pm 110.43136 \text{ ng/ml}$), а най-ниски стойности при пациентите с 5-а степен ХБЗ ($37.77 \text{ ng/ml} \pm 32.16615 \text{ ng/ml}$). В своето проучване Then и сътр. установяват, че средните стойности на уромодулин при пациентите с $\text{eGFR} \geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ са 183.8 ng/mL ($141.2\text{--}242.1$), 158.6 ($115.8\text{--}210.3$) при $\text{eGFR} 60\text{--}89 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, съответно 112.2 ($83.9\text{--}132.7$) при $\text{eGFR} 45\text{--}59 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ и 75.2 ($46.4\text{--}99.4$) в случаите на $\text{eGFR} < 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (210).

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

В своето проучване Risch и сътр. също установяват намаляване в стойностите на уромодулин с напредване степента на бъбречното заболяване. Тяхната кохорта се състои от 289 участници (140 мъже/149 жени) на средна възраст 71 ± 7 години. В получените от тях резултати концентрациите на уромодулин варират от 45 до 490 ng/mL. Серумният уромодулин показва сигнификантни разлики според стадия на увреждане на бъбречната функция ($p < 0,001$). Разликата в серумните нива на уромодулин е със значителна разлика ($p < 0,001$) при участници с $eGFR > 90$ mL/min/1,73 m² (средно 230 ng/mL), 60-89 mL/min/1,73 m² средно 213 ng/mL), 45-59 mL/min/1,73 m² (средно 163 ng/mL) и < 45 mL/min/1,73 m² (средно 98 ng/mL). Post hoc анализът показва, че стойностите на уромодулин се различават значително във всяка група спрямо останалите три други групи ($p < 0,05$) (174).

В проучване, проведено от Scherberich и сътр., sUmod също намалява с прогресията на ХБЗ. При пациенти без ХБЗ средната стойност на уромодулина е 228 ng/mL; за ХБЗ 1-ва степен: 153 ng/mL, 2-ра степен: 107 ng/mL; 3-та степен: 52 ng/mL; 4-та степен: 30 ng/mL и за ХБЗ 5-а степен: 13 ng/mL съответно. Разликите в sUmod са сигнификантни

между всички степени ХБЗ ($P < 0.001$), с изключение на стойностите между 1-ва и 2-ра степен ($P = 0.051$) (186).

За разлика от всички общоутвърдени маркери за бъбречна увреда до момента, които нарастват с нарастване промяната на ХБЗ, стойностите на уромодулин намаляват. Освен това той може да се използва за ранна диагностика на диабетна нефропатия, тъй като не се влияе от гломерулната хиперфилтрация (210).

Получените от нас резултати показват, че стойностите на уромодулин имат отрицателна корелация с продължителността на ХБЗ ($r = -0.307$, $p < 0.0001$) и продължителността на АХ ($r = -0.208$, $p = 0.005$). Освен това се установява отрицателна корелация между стойностите на уромодулин и тези на систолното АН ($r = -0.387$, $p < 0.0001$) и диастолното АН ($r = -0.297$, $p < 0.0001$). Leisher и сътр. също установяват различия в стойностите на серумния уромодулин при пациенти с артериална хипертония спрямо такива без (160.9 ± 74.0 vs. 181.8 ± 87.8 ng/ml, $P = 0.037$) (107). В проучване на Lv и сътр. пациентите с по-ниски стойности на sUmod (≤ 52.7 ng/ml) са с по-високи стойности на систолното и диастолното АН спрямо тези с по-висок уромодулин (уромодулин > 52.7 - 100.8 ng/ml или уромодулин > 100.8 ng/ml) (115).

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

Корелационният анализ показва негативна връзка между sUmod и серумния креатинин ($r = -0.712$, $p < 0.0001$). Подобна отрицателна зависимост установяват и Risch и сътр. ($r = -0.39$, $p < 0.0011$), както и Scherberich и сътр. (-0.802 , $P < 0.001$) (174, 186).

sUmod показва обратна връзка със стойностите на уреята ($r = -0.680$, $p < 0.0001$). Подобна отрицателна зависимост установяват и Risch и сътр. ($r = -0.30$, $p < 0.0011$), както и Scherberich и сътр. (-0.645 , $P < 0.001$) (174, 186).

От получените от нас резултати се установява статистически значима обратна зависимост между стойностите на sUmod и пикочната киселина ($r = -0.297$, $p < 0.0001$). В свое проучване Yang и сътр. установяват, че метилирането на sUmod е сигнификантно в по-високи стойности при пациенти с подагра спрямо контроли (1.45 спрямо 0.75, $P < 0.001$). Площта под кривата за този показател при подагра е 0.764 ($P = 2.90 \text{ E-}10$) с чувствителност 65.2% и специфичност от 88.3%. Стойностите на метилиране на sUmod демонстрират сигнификантна корелация със серумните нива на пикочната киселина ($r = -0.208$, $P = 0.035$) (233).

Анализът показва, че sUmod и CysC ($r = -0.680$, $p < 0.0001$) са в значителна негативна корелация. Подобна отрицателна зависимост установяват Risch и сътр. ($r = -0.42$, $p < 0.001$), както и Scherberich и сътр. (-0.862 , $P < 0.001$) (174, 186).

В нашето проучване установяваме добра корелация между sUmod и албумина ($r = 0.274$, $p < 0.0001$) и протеинурията ($r = -0.351$, $p < 0.0001$). Подобни резултати са докладвани и от други автори (107, 201). sUmod корелира добре със стойностите на eGFR ($r = 0.713$, $p < 0.0001$). Подобна положителна зависимост установяват и Lv и сътр. ($r = 0.68$, $P < 0.001$), както и Risch и сътр. ($r = 0.38$, $p < 0.0011$) (115, 174), а също и Scherberich и сътр. (0.842 , $P < 0.001$) (186).

От друга страна, в своето проучване Prajczek и сътр. изследват стойностите на sUmod при 14 здрави контроли и 77 пациенти с ХБЗ, като не установяват сигнификантна връзка между уромодулин и eGFR (161).

Steubl и сътр. провеждат проучване, в което са включени 426 пациенти – 71 с ХБЗ 0 степен и 355 с други степени на ХБЗ. Те изследват

стойностите на плазмения уромодулин, серумния креатинин, CysC, урея и eGFR. Те установяват, че уромодулин корелира с всички биомаркери, както и с гломерулната филтрация (eGFR: $r = 0.80$, креатинин: $r = -0.76$, урея: $r = -0.72$ и цистатин C: $r = -0.79$). От ROC анализа единственият параметър, който може да се използва за диференциране на ХБЗ 0 степен и ХБЗ 1-ва степен е уромодулин (AUC 0.831, 95% CI 0.746–0.915, $P = 0.008$) (201).

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

sUmod показва статистически значима връзка със стойностите на холестерола ($r = 0.147$, $p = 0.036$), HDL ($r = 0.249$, $p < 0.0001$), LDL ($r = 0.175$, $p = 0.013$), VLDL ($r = -0.184$, $p = 0.010$) и триглицеридите ($r = -0.192$, $p = 0.006$). В своето проучване Delgado и сътр. също установяват директна корелация на серумните стойности на уромодулин и LDL и HDL, както и обратна със стойностите на триглицеридите (43).

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

В едно проучване върху 3316 пациенти (Delgado и сътр.), приети за коронарна ангиография, sUmod е изследван при 3057. Резултатите показват, че по-висок sUmod има при пациенти с по-ниско кръвно налягане, по-ниски стойности на триглицеридите, глюкозата и паратиреоидния хормон. Същевременно е установено, че при по-високи стойности на уромодулин LDL и HDL също са по-високи. Уромодулин е в обратна зависимост със серумния креатинин и CysC, като корелира директно с eGFR (43).

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

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

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

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

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

Стойности на уромодулин от 63.151 ng/ml са с не много висока чувствителност (50.00%), но много висока специфичност (90,60%) за вероятността пациентът да е с ХБЗ 3а степен. Логистичният регресионен

анализ показва, че под тези стойности на уромодулин вероятността пациентът да е в по-висока от 3а степен ХБЗ нараства 24 пъти (OR 24,000; 95% CI 3,358–171,539; $p = 0,002$).

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

Стойности на уромодулин от 28.4575 ng/ml са с добра чувствителност (56.30%) и висока специфичност (80,60%) за вероятността пациентът да е с ХБЗ 4-та степен. Логистичният регресионен анализ показва, че под тези стойности на уромодулин вероятността пациентът да е в по-висока от 4 степен ХБЗ нараства над 5 пъти (OR 5,327; 95% CI 1,807–15,704; $p = 0,002$).

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

ROC анализът на sUmod в проучването, проведено от Scherberich и сътр., установява разлика между пациентите със и без ХБЗ (AUC 0.90; $P < 0.001$, 95% CI 0.808 спрямо 0.990). При стойностите на уромодулин 163 ng/mL те установяват сравнително добра чувствителност 57.1% при максимална специфичност 100% за поява на ХБЗ (186).

В свое проучване Leisher и сътр. установяват, че sUmod е сигнификантен предиктор за $eGFR < 90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (OR = 0.489; 95% CI 0.342–0.701, $P < 0.001$) (107).

– Анализ на получените резултати за резистивен индекс

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

В получените от нас резултати стойностите на резистивния индекс показват добра положителна корелация с продължителността на ХБЗ ($r = 0.244$, $p = 0.014$) и продължителността на АХ ($r = 0.203$, $p = 0.016$). Освен това се установява положителна корелация между стойностите на резистивния индекс и тези на систолното АН ($r = 0.252$, $p = 0.001$) и диастолното АН ($r = 0.220$, $p = 0.004$). Стойностите на RI показват зависимост от възрастта, като в нашето проучване сигнификантно по-голяма е честотата на пациенти с повишен RI с напредване на възрастта. Подобна зависимост между RI и възрастта установяват и Ştefan и сътр. ($r = 0.55$, $p < 0.001$) (200). В свое проучване пък Toledo и сътр. отчитат, че пациенти с по-високо систолно артериално налягане са с по-висок риск от завишени стойности на RI (≥ 0.70) (213).

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

Резистивният индекс показва статистически значима обратна връзка със стойностите на HDL ($r = -0.182$, $p = 0.017$). Освен това се установява статистически значима положителна връзка между стойностите на резистивния индекс и паратиреоидния хормон ($r = 0.243$,

$p = 0.023$), фосфора ($r = 0.264$, $p = 0.001$) и серумния калий ($r = 0.219$, $p = 0.004$). Зависимостта между резистивния индекс и калция е отрицателна ($r = -0.157$, $p = 0.048$).

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

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

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

Според получените от нас резултати пациентите с повишен RI са по-възрастни, по-често са с артериална хипертония, с по-високо систолно артериално налягане, с по-голям брой антихипертензивни медикаменти. От изследваните биохимични показатели пациентите с нормален $RI < 0.7$ са със статистически значимо по-ниски стойности на SCr, урея, CysC и по-високи стойности на уромодулин и eGFR спрямо тези с повишен RI. В групата на пациентите с $RI < 0.7$ средните стойности на SCr са $91.61 \pm 28.069 \mu\text{mol/L}$, докато в другата група са $217.25 \pm 178.560 \mu\text{mol/L}$ ($p = 0.043$).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Целта на проведено от Shiekh и сътр. проучване е да се определи ефективността на цветната доплер сонография за оценка на бъбречната функция. Те изучават връзката между резистивния индекс (RI) на бъбречната интерлобарна артерия и нивото на серумния креатинин. 40 пациенти с бъбречно паренхимно заболяване със серумен креатинин $> 1,4$ mg/dL са били проследени проспективно. Като контролни са включени същият брой пациенти със серумни нива на креатинин $< 1,4$ mg/dL. След изключване на конкременти, хидронефроза и/или пространство заемащи процеси, ангажиращи бъбреците, посредством ехография, при всички е извършено измерване на RI. Резултатите показват средни нива на серумния креатинин $\pm$ SD при пациентите $6,7 \pm 0,7$ mg/dL спрямо $1,0 \pm 0,4$ mg/dL в контролната група. Средният $\pm$ SD резистивен индекс (RI) е $79,0\% \pm 1,8\%$ в групата с нарушена бъбречна функция и $60,3\% \pm 0,7\%$ при здравите индивиди ($p < 0,001$). Корелацията между RI и нивото на серумния креатинин е статистически значима ($p < 0,001$). Те заключват, че измерването на RI чрез ултразвук с цветен доплер е разумен прогностик на функционалния резултат при пациенти с бъбречно паренхимно заболяване (191).

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

могат да изглеждат нормални при изследване с ултразвук в ранните стадии на ХБЗ (59).

За да оценят значението на бъбречния резистивен индекс като неинвазивен маркер за бъбречно хистологично увреждане и прогностичен индикатор, Напатуга и сътр. изследват RI чрез доплерова ехография при 202 пациенти с ХБЗ, подложени на бъбречна биопсия. RI се увеличава с напредването на стадия на ХБН и корелира с възрастта, систолното кръвно налягане, eGFR и бъбречните хистологични промени, включително гломерулосклероза, артериолосклероза и тубулоинтерстициално увреждане. Прогностичната оценка със среден период на проследяване от 38,5 месеца разкрива, че пациентите с $RI \geq 0.7$ (група с висок RI) имат значително по-ниска бъбречна преживяемост от тези с $RI < 0.65$ (нормална RI група) и $0.65 \leq RI < 0.7$ (група с високо-нормален RI). От изследваните клинични показатели $RI \geq 0.7$, хипертонията, протеинурията и ниската eGFR при диагностициране са независими рискови фактори за влошаване на бъбречната функция. Според авторите RI при пациенти с ХБЗ може да се счита за маркер за бъбречна функция, хистологично увреждане и бъбречна прогноза (70).

Provenzano и сътр. провеждат клинично проучване, в което търсят връзка между RI и различни клинични показатели. Те проучват 73 пациенти (69,9% мъже), като извършват клиничен и ултразвуков анализ на пациентите. Основните включващи критерии в проучването са възраст > 18 години и наличие на ХБН, дефинирана като изчислена скорост на гломерулна филтрация ($eGFR$) $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ и/или протеинурия $> 0,150 \text{ g/24 h}$. Стенозата на бъбречната артерия, единствен бъбрек и остро настъпило бъбречно увреждане са основните критерии за изключване.

Средният RI, измерен при участниците в проучването, е $0,67 \pm 0,09$. Честотата на диабет и сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) е 19,2% и 20,6% съответно, а медианата на eGFR 54,1 (30,0–84,6) mL/min/1,73 m². С промяната на RI от ниски ($< 0,65$) през междинни (0,65–0,70) до високи ($> 0,70$) стойности, намаляват стойностите на eGFR и хемоглобина, докато нараства честотата на диабет, сърдечно-съдови заболявания и пушачите, както и стойностите на фосфатите. При едновариантния анализ RI е значително свързан с възрастта, наличието на диабет, сърдечно-съдови заболявания, серумен фосфор, eGFR, урея и хемоглобин. Съществува връзка, като по-ниските стойности на eGFR ($p < 0,001$), диабет ($p = 0,042$), ССЗ ($p = 0,009$), навик за пушене ($p = 0,021$) и по-високи нива на серумния фосфор ($p = 0,001$) са свързани с по-висок RI. Серумният фосфор показва стойности на площ под кривите (AUC) от 0,714 и 0,664 за разграничаващи граници на RI от 0,70 и 0,65. В заключение авторите предполагат, че RI е по-висок при пациенти с ХБН със сърдечно-съдови заболявания, диабет, навик за тютюнопушене и по-висок серумен фосфор, независимо от eGFR (162).

Gulek и сътр. изследват 50 пациенти с ХБЗ и 15 пациенти на същата възраст, но с нормални стойности на серумния креатинин. Те измерват RI и пулсативния индекс (PI), като установяват сигнификантна разлика между двете групи – с ХБЗ и с нормална бъбречна функция. За PI те установяват cut-off стойност от 2.15 с чувствителност от 90% и специфичност от 86.7% за паренхимно бъбречно увреждане (69).

– Анализ на рисковите фактори за поява и прогресия на ХБЗ

В проведеното от нас проучване, множественият логистичен регресионен анализ показва три модела на комбиниране на рисковите фактори, които са с много добра предсказваща стойност за прогресия на бъбречната увреда и развитие на степени на ХБЗ, различни от степен 1.

Първите два модела включват комбинация от два показателя. При стойности на $sUmod < 99.29 \text{ ng/ml}$ и $RI \geq 0.695$ предсказващата точност е 85,7%. При стойности на $CysC \geq 1561.9 \text{ ng/ml}$ и на $sUmod < 118.34 \text{ ng/ml}$ вероятността за прогресия на ХБЗ е малко по-висока – 86,1%. Комбинирането на двата лабораторни показателя – уромодулин и цистатин С, може да се използва за предсказване прогресията на ХБЗ и разграничаването на отделните степени на болестта. Когато показателите се използват самостоятелно, те имат относително висока специфичност и сензитивност за разграничаване степените на ХБЗ, но комбинирани заедно повишават значително вероятността за прогресия.

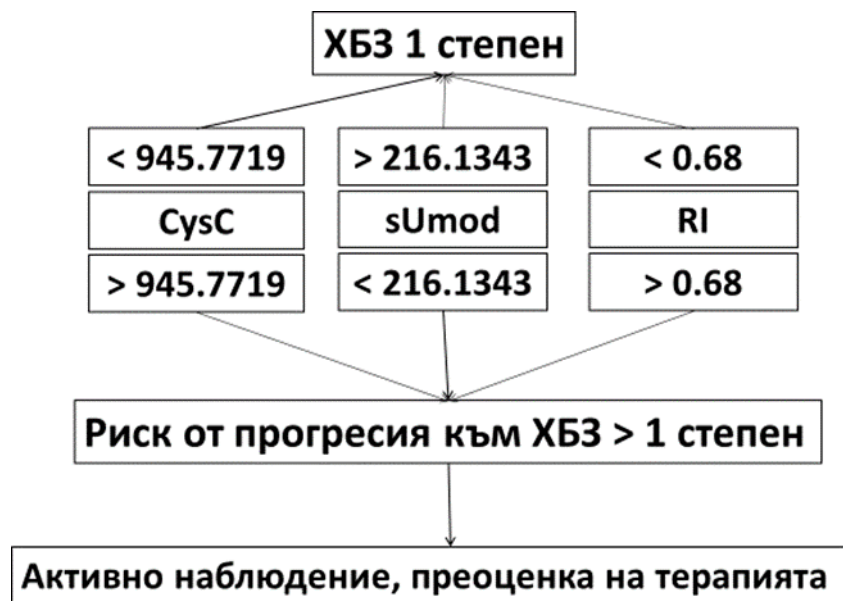
Тези модели дават възможност да се изградят диагностични критерии за ранна диагностика на ХБЗ, в която се включват $sUmod$, $CysC$ и RI . При стойност на някой от показателите, по-висока от предвидената за ХБЗ първа степен, е необходим по-строг контрол и проследяване на пациентите, при необходимост – коригиране на терапията с оглед предотвратяване прогресията на болестта и преминаването в по-висока степен ХБЗ. Когато се комбинират $sUmod < 168.43 \text{ ng/ml}$, $RI \geq 0.685$ и $CysC > 992.465 \text{ ng/ml}$, вероятността за прогресия на ХБЗ и преминаване в степен, различна от 1 степен ХБЗ, е 74.05%.

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

– Диагностични и прогностични критерии за ХБЗ

На базата на получените резултати е изработен алгоритъм за диагностика на ХБЗ и предвиждане риска от прогресия към по-висока степен

ХБЗ, който е лесно достъпен – включва RI, клинико-лабораторни методи и нови маркери (фиг. 21).



Диагностични и прогностични критерии за ХБЗ

Фиг. 21

ИЗВОДИ

1. CysC и sUmod са маркери, които корелират добре с общоизвестните маркери за бъбречна увреда.
2. Стойностите на CysC нарастват отчетливо при преминаване в по-висока степен ХБЗ.
3. Стойностите на sUmod намаляват сигнификантно при нарастване степента на ХБЗ.
4. Стойностите на CysC и sUmod могат да се използват като скрининг за ХБЗ.
5. Проследяване стойностите на CysC и/или sUmod в динамика дават възможност за ранно диагностициране прогресията на ХБЗ.
6. RI колерира много добре с общоизвестните маркери за бъбречна увреда.
7. Измерването на RI може да подпомогне ранното диагностициране и прогресията на ХБЗ.
8. Стойностите на CysC, sUmod и RI могат да се използват като предиктори за определяне на риска от попадане в определена група ХБЗ.
9. Комбинация от тези маркери може да се използва с много висока предсказваща стойност за определяне риска от прогресия на ХБЗ.

ПРИНОСИ

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

ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

– Публикации, свързани с дисертационния труд

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

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

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

– Научни съобщения на конгреси и симпозиуми

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

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

– Авторски проект, свързан с дисертационния труд

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

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Бучева А. Протеинурията. Урол. Нефрол., 2012, 24-28.
2. Делийска Б. Възможности за ранно откриване на хронична бъбречна недостатъчност. Урол. Нефрол, 2012, 12-13.
3. Кундурджиев А, Кардиоренален синдром – клиникоинструментална диагноза и прогноза; София, 2013.
4. Михайлов Р. Цистатин С и албуминурия при хронични бъбречни заболявания, дисертация, София 2014.
5. Николов Д. Клинични и генетични изследвания за ранна диагностика на диабетна нефропатия при пациенти със захарен диабет тип 2. Пловдив 2018 .
6. Паскалев Е. и кол. Нефрология, София, 2015.
7. Стайкова С., Петров П. Биомаркери и качество на живот при пациенти с хронично бъбречно заболяване. Актуална нефрология, 2020, 14(1), 17-24.
8. Abdallah E, Al-Helal B, Asad R et al. Analysis of histopathological pattern of kidney biopsy specimens in Kuwait: A single-center, five-year prospective study. Saudi J Kidney Dis Transpl 2015;26:1223-31.
9. Aikimbaev KS, Canataroglu A, Ozbek S, Usal A. Renal vascular resistance in progressive systemic sclerosis: evaluation with duplex Doppler ultrasound. Angiology 2001;52:697–701.
10. Akata D, Haliloglu M, Caglar M, et al. Renal diuretic duplex Doppler sonography in childhood hydronephrosis. Acta Radiol 1999;40:203–206.
11. Albrightson C, Evers A, Griffin A, Needleman P. Effect of endogenously produced leukotrienes and thromboxane on renal vascular resistance in rabbit hydronephrosis. Circ Res 1987;61:514–522.
12. Andriani G, Persico A, Tursini S, et al. The renal-resistive index from the last 3 months of pregnancy to 6 months old. BJU Int 2001;87:562–564.
13. Bachmann, S., Metzger, R., Bunnemann, B. Tamm-Horsfall protein-mRNA synthesis is localized to the thick ascending limb of Henle's loop in rat kidney. Histochemistry. 1990; 94: 517–523.
14. Badr K, Brenner B. Renal circulatory and nephron function in experimental obstruction of the urinary tract. In: Brenner BM, Lazarus J, eds. Acute renal failure. New York: Churchill Livingstone, 1988:91–118.
15. Bandari J, Fuller TW, Turner Li RM et al. Renal biopsy for medical renal disease: indications and contraindications. Can J Urol. 2016 Feb;23(1):8121-6.
16. Bates JM, Raffi HM, Prasad K, et al. Tamm-Horsfall protein knockout mice are more prone to urinary tract infection: rapid communication. Kidney Int. 2004; 65: 791–797.
17. Bertolotto M, Moro U, Gioulis E, et al. Changes of renal resistive index in response to hydration and diuretic administration in normal subjects and in patients with small ureteral stone. J Ultrasound Med 1999;18:819–825.

18. Bikbov B, Perico N, Remuzzi G. Disparities in Chronic Kidney Disease Prevalence among Males and Females in 195 Countries: Analysis of the Global Burden of Disease 2016 Study. *Nephron*. 139 (4): 313–318.
19. Bleyer AJ, Hart TC. Familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *QJM*. 2003; 96: 867–868.
20. Bleyer AJ, Hart TC, Willingham MC. et al. Clinico-pathologic findings in medullary cystic kidney disease type 2. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20: 824–827.
21. Bleyer AJ, Zivna M, Kmoch S. Uromodulin-associated kidney disease. *Nephron Clin Pract*. 2011; 118: c31–c36.
22. Bolignano, G. Serum creatinine and the search for new biomarkers of acute kidney injury (AKI): the story continues. *Clin Chem Lab Med*, 50, 2012, 1494-1500.
23. Brar A, Markell M. Impact of gender and gender disparities in patients with kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019 Mar;28(2):178-182. doi: 10.1097/MNH.0000000000000482. PMID: 30652978.
24. Briganti EM, Dowling J, Finlay M et al. The incidence of biopsy-proven glomerulonephritis in Australia. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1364-7.
25. Brkljacic B, Drinkovic I, Sabjar-Matovianovic M, et al. Intrarenal duplex Doppler sonographic evaluation of unilateral native kidney obstruction. *J Ultrasound Med* 1994;13:197–204.
26. Buckley A, Cooperberg P, Reeve C, Magil AB. The distinction between acute renal transplant rejection and cyclosporine nephrotoxicity: value of duplex sonography. *AJR* 1987;149:521–525.
27. Bude R, DePietro M, Platt J, et al. Age dependency of the renal resistive index in healthy children. *Radiology* 1992;184:469–473.
28. Buehrig CK, Larson TS, Bergert JH, et al. Cystatin C is superior to serum creatinine for the assessment of renal function. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:194A.
29. Chabardes-Garonne D, Mejean A, Aude JC et al. A panoramic view of gene expression in the human kidney. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100: 13710– 13715.
30. Chen C, Wu H, Wang C et al. Proteinuria as a Therapeutic Target in Advanced Chronic Kidney Disease: a Retrospective Multicenter Cohort Study. *Sci Rep* 6, 26539 (2016). <https://doi.org/10.1038/srep26539>.
31. Chen J, Pu Y, Liu S, Chin TY. Renal hemodynamics in patients with obstructive uropathy evaluated by duplex Doppler sonography. *J Urol* 1993;150: 18–21.
32. Chen WC, Lin HS, Tsai FJ et al. Effects of Tamm-Horsfall protein and albumin on the inhibition of free radicals. *Urol Int*. 2001; 67: 305–309.
33. Chew-Harris, A. The relative effects of fat versus muscle mass on cystatin C and estimates of renal function in healthy young men. *Ann Clin Biochem*, 50, 2013, 39-46.
34. Choe JY, Park SH, Kim SK. Serum Cystatin C is a Potential Endogenous Marker for the Estimation of Renal Function in Male Gout Patients with Renal Impairment. *J Korean Med Sci*. 2010 Jan;25(1):42-48.

35. Cohen AH, Border WA, Rajfer J et al. Interstitial Tamm-Horsfall protein in rejecting renal allografts. Identification and morphologic pattern of injury. *Lab Invest.* 1984; 50: 519–525.
36. Cole T, Brock J, Pope J, et al. Evaluation of renal resistive index, maximum velocity, and mean arterial flow velocity in a hydronephrotic partially obstructed pig model. *Invest Radiol* 1997;32:154–160.
37. Coley B, Arellano R, Talner L, et al. Renal resistive index in experimental partial and complete ureteral obstruction. *Acad Radiol* 1995;2:373–378.
38. Coll E, Botey A, Alvarez L, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000 Jul;36(1):29-34.
39. Costa NR, Carvalho ARM, Pinto CMA et al. Laboratory diagnosis of chronic kidney disease in adults: an overview of hospitals inserted in the Portuguese National Health System. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 2017, 53(6), 388-396.
40. Dahan K, Devuyst O, Smaers M et al. A cluster of mutations in the UMOD gene causes familial juvenile hyperuricemic nephropathy with abnormal expression of uromodulin. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 2883–2893.
41. Das U, Dakshinamurthy KV, Prayaga A. Pattern of biopsy-proven renal disease in a single center of South India: 19 years experience. *Indian J Nephrol* 2011;21:250-7.
42. Delanaye P, Cavalier E, Cristol JP, Delanghe JR. Calibration and precision of serum creatinine and plasma cystatin C measurement: impact on the estimation of glomerular filtration rate. *J Nephrol.* 2014 Oct;27(5):467-75. doi: 10.1007/s40620-014-0087-7.
43. Delgado GE, Kleber ME, Scharnagl H, et al. Serum Uromodulin and Mortality Risk in Patients Undergoing Coronary Angiography. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(7):2201-2210. doi:10.1681/ASN.2016111162.
44. Devuyst O, Olinger E, Rampoldi L. Uromodulin: from physiology to rare and complex kidney disorders. *Nat Rev Nephrol.* 2017 Sep;13(9):525-544.
45. Deyoe L, Cronan J, Breslaw B, Ridlen MS. New techniques of ultrasound and color Doppler in the prospective evaluation of acute renal obstruction: do they replace the intravenous urogram? *Abdom Imaging* 1995;20:58–63.
46. Dhupher V, Ghalaut VS, Kulshrestha MR, et al. Evaluation of cystatin C as a marker of estimated glomerular filtration rate (eGFR) in different stages of Chronic Kidney Disease (CKD) *Sch Acad J Biosci.* 2015;3(4):328–34.
47. DSa J, Shetty S, Bhandary RR, Rao AV. Association Between Serum Cystatin C and Creatinine in Chronic Kidney Disease Subjects Attending a Tertiary Health Care Centre. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(4):BC09–BC12. doi: 10.7860/JCDR/2017/26655.9655.
48. El-Achkar TM, Wu XR, Rauchman M et al. Tamm-Horsfall protein protects the kidney from ischemic injury by decreasing inflammation and altering TLR4 expression. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008; 295: F534–F544.

49. Fassett RG, Venuthurupalli SK, Gobe GC, Coombes JS, Cooper MA, Hoy WE. Biomarkers in chronic kidney disease: a review. *Kidney Int.* 2011 Oct;80(8):806-21. doi: 10.1038/ki.2011.198.
50. Filler G, Benkamp A, Hofmann W et al. Cystatin C as a marker of GFR – history, indications, and future research. *Clin. Biochem*, 38, 2005, 1-8.
51. Finney H, Newman DJ, Thakkar H, et al. Reference ranges for the plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. *Arch Dis Child* 2000 Jan;82(1):71-75.
52. Fitzgerald G, Murray R, Price P, Catella F. The molecular, biochemical and human pharmacology of thromboxane A₂ in renal disease. *Adv Exp Med Biol* 1989;259:325–360.
53. Flodin M, Jonsson AS, Hansson LO, et al. Evaluation of Gentian cystatin C reagent on Abbott Ci8200 and calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min/1.73 m² from the cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest* 2007;67:560-567.
54. Frauchiger B, Nussbaumer P, Hugentobler M, Staub D. Duplex sonographic registration of age and diabetes-related loss of renal vasodilatory response to nitroglycerine. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:827–832.55. Furuichi K, Shimizu M, Okada H et al. Clinico-pathological features of kidney disease in diabetic cases. *Clin Exp Nephrol.* 2018;22(5):1046-1051.
56. Gaitonde DY, Cook DL, Rivera IM. Chronic Kidney Disease: Detection and Evaluation. *Am Fam Physician.* 2017 Dec 15;96(12):776-783.
57. Garimella PS, Bartz TM, Ix JH, et al. Urinary Uromodulin and Risk of Urinary Tract Infections: The Cardiovascular Health Study. *Am J Kidney Dis.* 2017 Jun;69(6):744-751.
58. Garimella PS, Biggs ML, Katz R, et al. Urinary uromodulin, kidney function, and cardiovascular disease in elderly adults. *Kidney Int.* 2015;88(5):1126–1134. doi:10.1038/ki.2015.192.
59. Gaurav K, Yalavarthy U, Chamberlain N, et al. Correlation between Renal Resistive Index and Estimated Glomerular Filtration Rate in Patients with Hypertension. *Journal for Vascular Ultrasound.* 2008;32(2):82-84.
60. GBD 2015 Mortality Causes of Death Collaborators (October 2016). Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 388 (10053): 1459–1544.
61. Godwill O, Ntuen N. Use of Serum Cystatin C in Assessment of Early Deterioration of Renal Function in Type 2 Diabetic Industrial Workers in Port Harcourt, Nigeria. *IOSR-JDMS* 2013, 8:27–35.
62. Gökkuşu CA, Özden TA, Gül H, Yildiz A. Relationship between plasma Cystatin C and creatinine in chronic renal diseases and Tx-transplant patients. *Clinical Biochemistry* 37, 94–97, 2004.
63. Gottlieb R, Luhmann K, Oates R. Duplex ultrasound evaluation of normal native kidneys with urinary tract obstruction. *J Ultrasound Med* 1989;8:609–611.

64. Gottlieb RH, Lieberman JL, Paico RC, Waldman DL. Diagnosis of renal artery stenosis in transplanted kidneys: value of Doppler wave form analysis of the intrarenal arteries. *AJR* 1995;165:1441–1446.
65. Gounden V, Jialal I. Renal Function Tests. [Updated 2019 Apr 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507821/>.
66. Grant AM, Neuberger A. The turnover rate of rabbit urinary Tamm-Horsfall glycoprotein. *Biochem J*. 1973; 136: 659–668.
67. Grubb AO. Cystatin C – properties and use as a diagnostic marker. *Adv Clin Chem* 2000;35:63-99.
68. Grubb, A. Srecific proteins as renal function markers, Europlabnmed, Milano,2013, abstract SYO02.
69. Gulek B, Soker G, Erken E, et al. The Usefulness of Renal Doppler Parameters in Chronic Kidney Disease: Is There a Cut-Off Value to Estimate End Stage Kidney Disease? *Open Journal of Radiology*, 2016, 6, 18-23. doi.org/10.4236/ojrad.2016.61003.
70. Hanamura Kikuno, Akihiro Tojo, Satoshi Kinugasa, et al. Clinical Study The Resistive Index Is a Marker of Renal Function,Pathology, Prognosis, and Responsiveness to Steroid Therapy in Chronic Kidney Disease Patients *International Journal of Nephrology* Volume 2012, Article ID 139565, 9 pages doi:10.1155/2012/139565.
71. Hanko JB, Mullan RN, O'Rourke DM et al. The changing pattern of adult primary glomerular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3050-4.
72. Harada M, Izawa A, Hidaka H, et al. Importance of cystatin C and uric acid levels in the association of cardiometabolic risk factors in Japanese junior high school students. *J Cardiol* 2017, 69(1):222–227.
73. Hart TC, Gorry MC, Hart PS et al. Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *J Med Genet*. 2002; 39: 882–892.
74. Hession C, Decker JM, Sherblom AP et al. Uromodulin (Tamm-Horsfall glycoprotein): a renal ligand for lymphokines. *Science*. 1987; 237: 1479–1484.
75. Hojs R, Bevc S, Ekart R, et al. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21(7):1855–62.
76. Hojs R, Bevc S, Ekart R, et al. Serum Cystatin C as an Endogenous Marker of Renal Function in Patients withChronic Kidney Disease, *Renal Failure*, 2008; 30:2, 181-186, DOI: 10.1080/08860220701810315.
77. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, et al. Serum uric acid as a predictor for development of diabetic nephropathy in type 1 diabetes: an inception cohort study [published correction appears in *Diabetes*. 2010 Oct;59(10):2695]. *Diabetes*. 2009;58(7):1668–1671. doi:10.2337/db09-0014.
78. Howie AJ, Lote CJ, Cunningham AA. et al. Distribution of immunoreactive Tamm-Horsfall protein in various species in the vertebrate classes. *Cell Tissue Res*. 1993; 274: 15–19.

79. Hsiao KC, Lian JD, Wu SW et al. Ten-Year Registry of Native Kidney Biopsy from a Single Center in Taichung. *Acta Nephrol.* 2012;26(2):68–73.
80. Iacoviello M, Leone M, Antoncetti V, Ciccone MM. Evaluation of chronic kidney disease in chronic heart failure: From biomarkers to arterial renal resistances. *World J Clin Cases.* 2015;3(1):10–19.
81. Ichikawa I, Brenner B. Local intrarenal vasoconstrictor–vasodilator interactions in mild partial ureteral obstruction. *Am J Physiol* 1979;236:F131–F140.
82. Imtiaz S, Drohli MF, Nasir K et al. Analysis of renal diseases detected in renal biopsies of adult patients: A single-center experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2017;28:368-78.
83. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012 Jul;367(1):20-29.
84. Jankowski J, Floege J, Fliser D, et al. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation.* 2021 Mar 16;143(11):1157-1172. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33720773; PMCID: PMC7969169.
85. Jennings P, Aydin S, Kotanko P et al. Membrane targeting and secretion of mutant uromodulin in familial juvenile hyperuricemic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 264–273.
86. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, et al. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which?. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(9):2221–2228. doi:10.1093/ndt/gft029.
87. Jovine L, Qi H., Williams Z. et al. A duplicated motif controls assembly of zona pellucida domain proteins. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101: 5922–5927.
88. Kawasaki A, Needleman P. Contribution of thromboxane to renal resistance changes in the isolated perfused hydronephrotic rabbit kidney. *Circ Res* 1982;50:486–490.
89. Kawauchi A, Yamao Y, Ukimura O, et al. Evaluation of reflux kidney using renal resistive index. *J Urol* 2001;165:2010–2012.
90. KDIGO. Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int, sup. 3,* 2013, 1-150.
91. Keogan M, Kliwer M, Hertzberg B, et al. Renal resistive indexes: variability in Doppler US measurement in a healthy population. *Radiology* 1996;199:165–169.
92. Kim S, Kim W, Choi B, Kim CW. Duplex sonography of the native kidney: resistive index vs serum creatinine. (abstr) *J Ultrasound Med* 1990;9:S25.
93. Kistler AD, Mischak H, Poster D. et al. Identification of a unique urinary biomarker profile in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2009; 76: 89–96.
94. Klahr S, Buerkert J, Morrison A. Urinary tract obstruction. In: Brenner BM, Rector F, eds. *The kidney.* Philadelphia: Saunders, 1986:156–168.
95. Klahr S. Pathophysiology of obstructive nephropathy: a 1991 update. *Semin Nephrol* 1991;11:156–168.

96. Kondo A, Akakura K, Ito H. Assessment of renal function with color Doppler ultrasound in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Int J Urol* 2001;8:95–98.
97. Korbet SM. Percutaneous renal biopsy. *Semin Nephrol* 2002;22:254-67.
98. Korbet SM. Treatment of primary FSGS in adults. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23:1769-76.
99. Kumar S, Muchmore A. Tamm-Horsfall protein – uromodulin (1950–1990). *Kidney Int.* 1990; 37: 1395–1401.
100. Kumaresan R, Giri P. Is Cystatin C estimation a better marker in chronic kidney disease patients? *International Journal of Pharma and Bio Sciences.* 2011;2(1):B96–B100.
101. Kuwabara M, Hisatome I, Roncal-Jimenez CA, et al. Increased serum sodium and serum Osmolarity are independent risk factors for developing chronic kidney disease; 5 year cohort study. *PLoS One.* 2017;12:e0169137.
102. Labriola L, Dahan K, Pirson Y. Outcome of kidney transplantation in familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22: 3070–3073.
103. Larsson A, Hansson LO, Flodin M, et al. Calibration of the Siemens cystatin C immunoassay has changed over time. *Clin Chem* 2011;57:777-778.
104. Larsson, A. Blood pressure and chronic kidney disease progression in a multi-racial cohort. *J Hum Hypert*, 27, 2013, 403-404.
105. Lee HJ, Cho JY, Kim SH. Resistive index in rabbits with experimentally induced hydronephrosis: effect of furosemide. *Acad Radiol* 2001;8:987–992.
106. Lee YH, Kim KP, Kim YG et al. Clinicopathological features of diabetic and nondiabetic renal diseases in type 2 diabetic patients with nephrotic-range proteinuria. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(36):e8047.
107. Leiherer A, Muendlein A, Saely CH, et al. The value of uromodulin as a new serum marker to predict decline in renal function. *J Hypertens.* 2018 Jan;36(1):110-118. doi: 10.1097/HJH.0000000000001527. PMID: 28858977.
108. Lhotta K. Uromodulin and chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2010;33:393–8.
109. Lhotta K, Gruber J, Sgonc R et al. Apoptosis of tubular epithelial cells in familial juvenile gouty nephropathy. *Nephron.* 1998; 79: 340–344.
110. Lingaraju U, Varma SS, Saishkumar MM et al. Spectrum of glomerular diseases – clinico-pathologic observations from a state run tertiary care centre. *Int J Res Med Sci* 2015;3:2004-13.
111. Liu Y, Mo L, Goldfarb DS et al. Progressive renal papillary calcification and ureteral stone formation in mice deficient for Tamm-Horsfall protein. *Am J PhysiolRenal Physiol.* 2010; 299: F469–F478.
112. Lopez-Giacoman S, Madero M. Biomarkers in chronic kidney disease, from kidney function to kidney damage. *World J Nephrol.* 2015 Feb 6;4(1):57-73. doi: 10.5527/wjn.v4.i1.57.

113. López-Gómez JM, Rivera F. Spanish Registry of Glomerulonephritis. Renal biopsy findings in acute renal failure in the cohort of patients in the Spanish Registry of Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:674-81.
114. Luciano RL, Moeckel GW. Update on the Native Kidney Biopsy: Core Curriculum 2019 *American Journal of Kidney Diseases*, 2019, 73(3), 404-415.
115. Lv L, Wang J, Gao B, et al. Serum uromodulin and progression of kidney disease in patients with chronic kidney disease. *J Transl Med*. 2018;16(1):316. doi: 10.1186/s12967-018-1693-2.
116. Maixnerova D, Jancova E, Skibova J et al. Nationwide biopsy survey of renal diseases in the Czech Republic during the years 1994-2011. *J Nephrol*. 2015 Feb;28(1):39-49. doi: 10.1007/s40620-014-0090-z.
117. Mallek R, Bankier A, Etele-Hainz A, et al. Distinction between obstructive and nonobstructive hydronephrosis: value of diuresis duplex Doppler sonography. *AJR* 1996;166:113-117.
118. Matsumoto N, Ishimura E, Taniwaki H, et al. Diabetes mellitus worsens intrarenal hemodynamic abnormalities in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Nephron* 2000;86:44-51.
119. McDermott R, Teefey S, Middleton W, et al. The resistive index in renal parenchymal disease: no correlation with histopathologic findings. (abstr) *Radiology* 2000;217(P):560.
120. Menon V, Shlipak MG, Wang X, et al. Cystatin C as a risk factor for outcomes in chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2007 Jul 3;147(1):19-27. doi: 10.7326/0003-4819-147-1-200707030-00004.
121. Micanovic R, Chitteti BR, Dagher PC, et al. Tamm-Horsfall Protein Regulates Granulopoiesis and Systemic Neutrophil Homeostasis. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Sep;26(9):2172-82.
122. Miller WG, Jones GRD. Estimated Glomerular Filtration Rate; Laboratory Implementation and Current Global Status. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 25(1), 7-13.
123. Mo L, Huang HY, Zhu XH et al. Tamm-Horsfall protein is a critical renal defense factor protecting against calcium oxalate crystal formation. *Kidney Int*. 2004; 66: 1159-1166.
124. Mo L, Liaw L, Evan AP et al. Renal calcinosis and stone formation in mice lacking osteopontin, Tamm-Horsfall protein, or both. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007; 293: F1935-F1943.
125. Mo L, Zhu XH, Huang HY et al. Ablation of the Tamm-Horsfall protein gene increases susceptibility of mice to bladder colonization by type 1-fimbriated *Escherichia coli*. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004; 286: F795-F802.
126. Mo WG, Zeng JJ, Feng ZB et al. 1499 cases of renal biopsy pathology and epidemiological data analysis. *J Guangxi Med Univ (Chin J)*. 2004;21:850-853. .
127. Moody T, Vaughan E, Gillenwater J. Relationship between renal blood flow and ureteral pressure during 18 hours of total unilateral ureteral occlusions. *Invest Urol* 1975;13:246-251.

128. Mostbeck G, Kain R, Mallek R, et al. Duplex Doppler sonography in renal parenchymal disease; histopathologic correlation. *J Ultrasound Med* 1991;10:189–194.
129. Mubarak M, Kazi JI, Naqvi R et al. Pattern of renal diseases observed in native renal biopsies in adults in a single centre in Pakistan. *Nephrology (Carlton)* 2011;16:87–92.
130. Muchmore AV, Decker JM. Uromodulin: a unique 85-kilodalton immunosuppressive glycoprotein isolated from urine of pregnant women. *Science*. 1985; 229: 479–481.
131. Murphy G, Scott W. The renal hemodynamic response to acute and chronic ureteral obstruction. *J Urol* 1966;95:636–657.
132. Nadium WK, Abdelwahab HH, Ibrahim MA et al. Histological pattern of primary glomerular diseases among adult Sudanese patients: A single center experience. *Indian J Nephrol* 2013;23:176-9.
133. Nasrallah R, Hassouneh R, Hébert RL. PGE2, kidney disease, and cardiovascular risk: beyond hypertension and diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2016; 27:666–676. doi: 10.1681/ASN.2015050528.
134. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines to define chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*, 392, 2002, S1-S26.
135. Nitsch D, Sandling JK, Byberg L et al. Fetal, developmental, and parental influences on cystatin C in childhood: the Uppsala Family Study. *Am J Kidney Dis* 2011 Jun;57(6):863-872.
136. Okten A, Dinc H, Kul M, et al. Renal duplex Doppler ultrasonography as a predictor of preclinical diabetic nephropathy in children. *Acta Radiol* 1999;40:246–249.
137. Opdenakker L, Oyen R, Vervloessem I, et al. Acute obstruction of the renal collecting system: the intrarenal resistive index is a useful yet time dependent parameter for diagnosis. *Eur Radiol* 1998;8:1429–1432.
138. Ordorica R, Lindfors K, Palmer J. Diuretic Doppler sonography following successful repair of renal obstruction in children. *J Urol* 1993;150:774–777.
139. Pak J, Pu Y, Zhang ZT et al. Tamm-Horsfall protein binds to type 1 fimbriated *Escherichia coli* and prevents *E. coli* from binding to uroplakin Ia and Ib receptors. *J Biol Chem*. 2001; 276: 9924–9930.
140. Palmer J, Lindfors K, Ordorica R, Marder DM. Diuretic Doppler sonography in postnatal hydronephrosis. *J Urol* 1991;146:605–608.
141. Parolini C, Noce A, Staffolani E, Giarrizzo GF, et al. Renal resistive index and long-term outcome in chronic nephropathies. *Radiology*. 2009 Sep;252(3):888-96.
142. Patriquin H, O'Regan S, Robitaille P, Paltiel H. Hemolytic-uremic syndrome: intrarenal arterial Doppler patterns as a useful guide to therapy. *Radiology* 1989;172:625–628.
143. Patti G, Menghini ML, Todini AR, et al. The role of the renal resistive index ratio in diagnosing obstruction and in the follow-up of children with unilateral hydronephrosis. *BJU Int* 2000;85:308–312.

144. Pennica D, Kohr WJ, Kuang WJ et al. Identification of human uromodulin as the Tamm-Horsfall urinary glycoprotein. *Science*. 1987; 236: 83–88.
145. Peralta CA, Katz R, Sarnak MJ et al. Cystatin C identifies chronic kidney disease patients at higher risk for complications. *J Am Soc Nephrol*, 22, 2011, 147-155.
146. Pesce F, Schena FP. Worldwide distribution of glomerular diseases: the role of renal biopsy registries. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:334-6.
147. Platt J. Doppler evaluation of native kidney dysfunction: obstructive and nonobstructive disease. *AJR* 1992;158:1035–1042.
148. Platt J, Ellis J, Rubin J, et al. Intrarenal arterial Doppler sonography in patients with nonobstructive renal disease: correlation of resistive index with biopsy findings. *AJR* 1990;154:1223–1227.
149. Platt J, Ellis J, Rubin J. Examination of native kidneys with duplex Doppler ultrasound. *Semin Ultrasound CT MR* 1991;12:308–318.
150. Platt J, Ellis J, Rubin J. Renal transplant pyelocaliectasis: role of duplex Doppler US in evaluation. *Radiology* 1991;179:425–428.
151. Platt J, Marn C, Baliga P, et al. Renal dysfunction in hepatic disease: early identification with renal duplex Doppler US in patients who undergo liver transplantation. *Radiology* 1992;183:801–806.
152. Platt J, Rubin J, Ellis J, DiPietro MA. Duplex Doppler US of the kidney; differentiation of obstructive from nonobstructive dilatation. *Radiology* 1989;171:515–517.
153. Platt J, Rubin J, Ellis J. Acute renal failure: possible role of duplex Doppler US in distinction between acute prerenal failure and acute tubular necrosis. *Radiology* 1991;179:419–423.
154. Platt J, Rubin J, Ellis J. Acute renal obstruction: evaluation with intrarenal duplex Doppler and conventional US. *Radiology* 1993;186:685-688.
155. Platt J, Rubin J, Ellis J. Diabetic nephropathy: evaluation with renal duplex Doppler US. *Radiology* 1994;190:343-346.
156. Platt J, Rubin J, Ellis J. Distinction between obstructive and nonobstructive pyelocaliectasis duplex Doppler sonography. *AJR* 1989;153:997-1000.
157. Platt J, Rubin J, Ellis J. Lupus nephritis: predictive value of conventional and Doppler US and comparison with serologic and biopsy parameters. *Radiology* 1997;203:82-86.
158. Platt JF, Ellis JH, Rubin JM. Assessment of internal ureteral stent patency in patients with pyelocaliectasis: value of renal duplex sonography. *AJR* 1993;161:87-90.
159. Polito MG, de Moura LA, Kirsztajn GM. An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil: clinical and pathological patterns based on 9,617 native kidney biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:490-6.
160. Porto JR, Gomes KB, Fernandes AP, Domingueti CP Cystatin C: a promising biomarker to evaluate renal function. *RBAC*. 2017;49(3):227-34.

161. Prajczek S, Heidenreich U, Pfaller W et al. Evidence for a role of uromodulin in chronic kidney disease progression. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25: 1896–1903.
162. Provenzano M, Rivoli L, Garofalo C, et al. Renal resistive index in chronic kidney disease patients: Possible determinants and risk profile. *PLoS ONE*, 2020, 15(4): e0230020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230020>.
163. Pruijm M, Ponte B, Ackermann D, et al. Associations of Urinary Uromodulin with Clinical Characteristics and Markers of Tubular Function in the General Population. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;11(1):70–80. doi:10.2215/CJN.04230415.
164. Qiu X, Liu C, Ye Y, et al. The diagnostic value of serum creatinine and cystatin c in evaluating glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease: a systematic literature review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Aug 16;8(42):72985-72999. doi: 10.18632/oncotarget.20271. PMID: 29069842; PMCID: PMC5641185.
165. Rampoldi L, Caridi G, Santon D. et al. Allelism of MCKD, FJHN and GCKD caused by impairment of uromodulin export dynamics. *Hum Mol Genet*. 2003; 12: 3369–3384.
166. Rao NS, Chandra A. Needle guides enhance tissue adequacy and safety of ultrasound-guided renal biopsies. *Kidney Res Clin Pract*. 2018;37(1):41-48.
167. Reuther G, Wanjura D, Bauer H. Acute renal vein thrombosis in renal allografts: detection with duplex Doppler ultrasound. *Radiology* 1989;170:557–558.
168. Rezende-Lima W, Parreira KS, Garcia-Gonzalez M et al. Homozygosity for uromodulin disorders: FJHN and MCKD-type 2. *Kidney Int*. 2004; 66: 558–563.
169. Rhodes DC. Binding of Tamm-Horsfall protein to complement 1q measured by ELISA and resonant mirror biosensor techniques under various ionic-strength conditions. *Immunol Cell Biol*. 2000; 78: 474–482.
170. Rhodes DC, Hinsman EJ, Rhodes JA. Tamm-Horsfall glycoprotein binds IgG with high affinity. *Kidney Int*. 1993; 44: 1014–1021.
171. Rifkin MD, Needleman L, Pasto ME, et al. Evaluation of renal transplant rejection by duplex Doppler examination: value of the resistive index. *AJR* 1987;148:759–762.
172. Rigsby C, Burns P, Weltin G, et al. Renal allografts in acute rejection: evaluation using duplex sonography. *Radiology* 1986;158:373–378.
173. Rigsby CM, Burns PN, Weltin GG, et al. Doppler signal quantitation in renal allografts: comparison in normal and rejecting transplants with pathologic correlation. *Radiology* 1987;162:239–242.
174. Risch L, Lhotta K, Meier D, et al. The serum uromodulin level is associated with kidney function. *Clin Chem Lab Med*. 2014 Dec;52(12):1755-61.
175. Rodgers P, Bates J, Irving H. Intrarenal Doppler ultrasound studies in normal and acutely obstructed kidneys. *Br J Radiol* 1993;65:207–212.
176. Rollins G. The latest Guidance on Chronic Kidney Disease. *Clin Lab New*, 39, 2013, 10-28(KDIGO, *Kidney Inter. Suppl*, 2013, 3, 1-150.

177. Rowin BH, Harris KP, Morrison A, et al. Renal cortical release of a specific macrophage chemoattractant in response to ureteral obstruction. *Lab Invest* 1990;63:213–220.
178. Rule AD, Bailey KR, Lieske JC, et al. Estimating the glomerular filtration rate from serum creatinine is better than from cystatin C for evaluating risk factors associated with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013;83:1169-76.
179. Ryan P, Maher K, Murphy B, et al. Experimental partial ureteric obstruction: pathophysiological changes in upper tract pressure and renal blood flow. *J Urol* 1987;138:674–678.
180. Saemann MD, Weichhart T, Horl WH, et al. Tamm-Horsfall protein: a multilayered defence molecule against urinary tract infection. *Eur J Clin Invest.* 2005; 35: 227–235.
181. Saemann MD, Weichhart T, Zeyda M, et al. Tamm-Horsfall glycoprotein links innate immune cell activation with adaptive immunity via a Toll-like receptor-4-dependent mechanism. *J Clin Invest.* 2005; 115: 468–475.
182. Santambrogio S, Cattaneo A, Bernascone I, et al. Urinary uromodulin carries an intact ZP domain generated by a conserved C-terminal proteolytic cleavage. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008; 370: 410–413.
183. Sari A, Dinc H, Zibandeh A, et al. Value of resistive index in patients with clinical diabetic nephropathy. *Invest Radiol* 1999;34:718–721.
184. Schaeffer C, Santambrogio S, Perucca S. et al. Analysis of uromodulin polymerization provides new insights into the mechanisms regulating ZP domain-mediated protein assembly. *Mol Biol Cell.* 2009; 20: 589–599.
185. Schena FP. Survey of the Italian registry of renal biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12:418–426.
186. Scherberich JE, Gruber R, Nockher WA, et al. Serum uromodulin-a marker of kidney function and renal parenchymal integrity. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(2):284–295. doi:10.1093/ndt/gfw422.
187. Schmid M, Prajczek S, Gruber LN et al. Uromodulin facilitates neutrophil migration across renal epithelial monolayers. *Cell Physiol Biochem.* 2010; 26: 311–318.
188. Scolari F, Ghiggeri GM, Casari G et al. Autosomal dominant medullary cystic disease: a disorder with variable clinical pictures and exclusion of linkage with the NPH1 locus. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13: 2536–2546.
189. Seki M, Nakayama M, Sakoh T et al. Blood urea nitrogen is independently associated with renal outcomes in Japanese patients with stage 3–5 chronic kidney disease: a prospective observational study. *BMC Nephrol* 20, 115 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1306-1>.
190. Serafini-Cessi F, Malagolini N, Cavallone, D. Tamm-Horsfall glycoprotein: biology and clinical relevance. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42: 658–676.
191. Shiekh, Y, Khan AJ, Bhawani SS. Role of duplex ultrasonography in patients with renal parenchymal disease: renal resistive index vs serum creatinine level. *International Journal of Advances in Medicine* Sep, 2019.

192. Shokeir A, Nijman R, El-Azab M, Provoost AP. Partial ureteric obstruction: a study of Doppler ultrasonography and diuretic renography in different grades and durations of obstruction. *Br J Urol* 1996;78:829–835.
193. Shokeir A, Provoost A, El-Azab M, et al. Renal Doppler ultrasonography in children with equivocal obstructive uropathy: effect of intravenous normal saline fluid load and frusemide. *Br J Urol* 1997;80:313–318.
194. Shokeir AA, Abdulmaaboud M. Prospective comparison of nonenhanced helical computerized tomography and Doppler ultrasonography for the diagnosis of renal colic. *J Urol* 2001;165:1082–1084.
195. Shokeir AA, Abdulmaaboud M. Resistive index in renal colic: a prospective study. *BJU Int* 1999;83:378–382.
196. Simon P, Ramée MP, Autuly V et al. Epidemiology of primary glomerular diseases in a French region variations according to period and age. *Kidney Int.* 1994;46:1192–1198.
197. Skupien J, Warram JH, Smiles AM et al. The early decline in renal function in patients with type 1 diabetes and proteinuria predicts the risk of end-stage renal disease. *Kidney Int*, 82, 2012, 589–597.
198. Soldo D, Brkljacic B, Bozikov V, et al. Diabetic nephropathy: comparison of conventional and duplex Doppler ultrasonographic findings. *Acta Radiol* 1997;38:296–302.
199. Stamp LK, Farquhar H, Pisaniello HL et al. Management of gout in chronic kidney disease: a G-CAN Consensus Statement on the research priorities. *Nat Rev Rheumatol* 17, 633–641 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00657-4>.
200. Ștefan G, Florescu C, Sabo AA, et al. Intrarenal resistive index conundrum: systemic atherosclerosis versus renal arteriosclerosis. *Ren Fail.* 2019 Nov;41(1):930–936.
201. Steubl D, Block M, Herbst V, et al. Plasma uromodulin correlates with kidney function and identifies early stages in chronic kidney disease patients. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3011.
202. Steubl D, Block M, Herbst V, et al. Serum uromodulin predicts graft failure in renal transplant recipients. *Biomarkers.* 2017 Mar;22(2):171–177.
203. Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H et al. Committee for Standardization of Renal Pathological Diagnosis; Committee for Kidney Disease Registry; Japanese Society of Nephrology. Japan renal biopsy registry and Japan kidney disease registry: Committee report for 2009 and 2010. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:155–73.
204. Swaminathan S, Leung N, Lager DJ et al. Changing incidence of glomerular disease in Olmsted County, Minnesota: a 30-year renal biopsy study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:483–7.
205. Tam TTT et al. Cystatin C Versus Creatinine in Evaluating Glomerular Filtration Rate in Renal Transplant Recipients with Proteinuria. In: Toi V., Lien Phuong T. (eds) 5th International Conference on Biomedical Engineering in Vietnam. IFMBE Proceedings, vol 46. 2015. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-11776-8_60.

206. Tan F, Zeng Y, Yan L, Zhang D. Low plasma uromodulin is a predictor of early stage chronic kidney disease progression. *Int J Clin Exp Med* 2017; 10:8055–8059.
207. Tapper M, McGrowder DA, Dilworth L, Soyibo A. Cystatin C, Vitamin D and Thyroid Function Test Profile in Chronic Kidney Disease Patients. *Diseases* 2021, 9, 5. <https://doi.org/10.3390/diseases9010005>.
208. Terry J, Rysavy J, Frick M. Intrarenal Doppler: characteristics of aging kidneys. *J Ultrasound Med* 1992;11:647–651.
209. Then C, Herder C, Then H, et al. Serum uromodulin is inversely associated with biomarkers of subclinical inflammation in the population-based KORA F4 study. *Clin Kidney J.* 2021;14:1618-25.
210. Then C, Then HL, Lechner A, et al. Serum uromodulin and decline of kidney function in older participants of the population-based KORA F4/FF4 study. *Clin Kidney J.* 2021;14(1):205-211.
211. Thomas MC, Cooper ME, Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2016; 12:73–81. doi: 10.1038/nrneph.2015.173.
212. Thornley C, Dawnay A, Cattell WR. Human Tamm-Horsfall glycoprotein: urinary and plasma levels in normal subjects and patients with renal disease determined by a fully validated radioimmunoassay. *Clin Sci (Lond).* 1985;68:529–535.
213. Toledo C, Thomas G, Schold JD, et al. Renal resistive index and mortality in chronic kidney disease. *Hypertension.* 2015 Aug;66(2):382-8.
214. Tsai C-W, Chiu X-T, Haung H-C, et al. Uric acid predicts adverse outcomes in chronic kidney disease: a novel insight from trajectory analyses. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33:231–241.
215. Tsai CW, Lin SY, Kuo CC, Huang CC. Serum Uric Acid and Progression of Kidney Disease: A Longitudinal Analysis and Mini-Review. *PLoS One.* 2017; 12(1):e0170393. Published 2017 Jan 20. doi:10.1371/journal.pone.0170393.
216. Tsai JP, Wu SW, Hung TW, et al. Diagnostic performance of serum cystatin C and serum creatinine in the prediction of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Transplantation Proceedings.* 2010;42(10):4530–33.
217. Tublin M, Dodd G, Verdile V. Acute renal colic: diagnosis with duplex Doppler US. *Radiology* 1994;193:697–701.
218. Tublin ME, Bude RO, Platt JF. The Resistive Index in Renal Doppler Sonography: Where Do We Stand? *American Journal of Roentgenology.* 2003;180: 885-892.
219. Uppot RN, Harisinghani MG, Gervais DA. Imaging-guided percutaneous renal biopsy: rationale and approach. *American Journal of Roentgenology.* 2010;194(6):1443–1449. doi: 10.2214/ajr.10.4427.
220. Vanholder R, Gryp T, Glorieux G. Urea and chronic kidney disease: the comeback of the century? (in uraemia research), *Nephrology Dialysis Transplantation*, 33(1, January 2018, Pages 4–12.
221. Visconti L, Cernaro V, Ricciardi CA et al. Renal biopsy: Still a landmark for the nephrologist. *World journal of nephrology.* 2016, 5(4), 321-7.

222. Voskoboev NV, Larson TS, Rule AD, Lieske JC. Analytic and clinical validation of a standardized cystatin C particle enhanced turbidimetric assay (PETIA) to estimate glomerular filtration rate. *Clin Chem Lab Med* 2012 Mar;50(9):1591-1596.
223. Voskoboev NV, Larson TS, Rule AD, Lieske JC: Importance of cystatin C assay standardization. *Clin Chem* 2011 Aug;57(8):1209-1211.
224. Vylet'al P, Hulkova H, Zivna M et al. Abnormal expression and processing of uromodulin in Fabry disease reflects tubular cell storage alteration and is reversible by enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2008; 31: 508–517.
225. Vylet'al P, Kublova M, Kalbacova M et al. Alterations of uromodulin biology: a common denominator of the genetically heterogeneous FJHN/MCKD syndrome. *Kidney Int*. 2006; 70: 1155–1169.
226. Vylet'al P, Bleyer AJ, Kmoch S. Uromodulin biology and pathophysiology – an update. *Kidney Blood Press Res* 2010;33: 456–75.
227. Wei L, Ye X, Pei X, et al. Diagnostic accuracy of serum cystatin C in chronic kidney disease: a meta-analysis. 2015; 84: 86-94. doi: 10.5414/CN108525.
228. Wei L, Ye X, Pei X, Wu J, Zhao W. Reference intervals for serum cystatin C and factors influencing cystatin C levels other than renal function in the elderly. *PLoS One*. 2014 Jan 21;9(1):e86066.
229. Weiner ID, Mitch WE, Sands JM. Urea and Ammonia Metabolism and the Control of Renal Nitrogen Excretion. *CJASN*, 2015 10(8) 1444-1458; DOI: 10.2215/CJN.10311013.
230. Wilson D. Pathophysiology of obstructive nephropathy. *Kidney Int* 1980;18:325–360.
231. Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinin metabolism. *Physiol Rev*,80, 2000, 1170-1213.
232. Yagci F, Erbagci A, Sarica K, et al. The place of diuretic enhanced Doppler sonography in distinguishing between obstructive and nonobstructive hydronephrosis in children. *Scand J Urol Nephrol* 1999;33:382–385.
233. Yang Y, Chen X, Hu H et al. Elevated UMOD methylation level in peripheral blood is associated with gout risk. *Sci Rep* 2017; 7, 11196.
234. Yarger W, Griffith L. Intrarenal hemodynamics following chronic unilateral ureteral obstruction in the dog. *Am J Physiol* 1974;65:816–826.
235. Yarger W, Schocken D, Harris R. Obstructive nephropathy in the rat. *J Clin Invest* 1980;227:400–412.
236. Ying WZ, Sanders PW. Dietary salt regulates expression of Tamm-Horsfall glycoprotein in rats. *Kidney Int*. 1998; 54: 1150–1156.
237. Yoo JS, Lee YM, Lee EH, et al. Serum cystatin C reflects the progress of albuminuria. *Diabetes Metab J*. 2011 Dec;35(6):602-9. doi: 10.4093/dmj.2011.35.6.602. Epub 2011 Dec 26. PMID: 22247903; PMCID: PMC3253971.
238. Youhanna S, Weber J, Beaujean V, et al. Determination of uromodulin in human urine: influence of storage and processing. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Jan;29(1):136-45.

239. Yu S, Lowe AW. The pancreatic zymogen granule membrane protein, GP2, binds *Escherichia coli* Type 1 fimbriae. *BMC Gastroenterol.* 2009; 9: 58.
240. Zahran A, El-Husseini A, Shoker A. Can cystatin C replace creatinine to estimate glomerular filtration rate? A literature review. *Am J Nephrol* 2007;27:197–205.
241. Zhang PP, Zhan JF, Xie HL, et al. Evaluation of glomerular filtration rate using cystatin C in diabetic patients analysed by multiple factors including tubular function. *J Int Med Res* 2010, 38: 473-483.
242. Zhao, Miaohui BMa; Che, Qingqing MMb; Zhang, Yandan MMc; et al. Expression and clinical significance of serum cystatin C in patients with hypertension and coronary heart disease, *Medicine*, 2020, 99(22): e20029 doi: 10.1097/MD.00000000000020029.
243. Zhou J, Chen Y, Liu Y, et al. Urinary uromodulin excretion predicts progression of chronic kidney disease resulting from IgA nephropathy. *PLoS One* 2013; 8: e71023.
244. Zimmerhackl LB, Rostasy K, Wiegele G, et al. Tamm-Horsfall protein as a marker of tubular maturation. *Pediatr Nephrol.* 1996; 10: 448–452.