

Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu  
Wydział Medycyny Weterynaryjnej  
Katedra i Klinika Chirurgii

lek.wet. Justyna Ostrowska

ROZPRAWA DOKTORSKA

**Wskaźnik oporu naczyniowego (RI) w  
chorobach nerek u psów i kotów, mierzony w tętnicach  
międzypłatowych nerek za pomocą ultrasonografii dopplerowskiej**

Promotor: dr hab. Zdzisław Kielbowicz

Wrocław 2012



*Moją pracę dedykuję pamięci Żołnierza Wyklętego  
Mariana Franciszka Fajfera  
„Pogończyka”  
Szefa Służby Weterynaryjnej  
Brygady Świętokrzyskiej Narodowych Sił Zbrojnych*

*1942-2012*

## *Podziękowania*

*W tym miejscu pragnę serdecznie podziękować wszystkim osobom, które przyczyniły się do napisania tej pracy. Specjalne podziękowania chciałabym wyrazić mojemu promotorowi, Panu dr hab. Zdzisławowi Kielbowiczowi, za poświęcony czas, okazaną życzliwość i opiekę naukową.*

*Niniejsza rozprawa powstała jako rozwinięcie tematu, który pochłonął mnie w ostatnich latach studiów podczas działalności w Studenckim Kole Naukowym, którą zawdzięczam przede wszystkim Panu dr Wojciechowi Atamaniukowi. Chciałabym podziękować Panu Doktorowi za wprowadzenie w świat badań naukowych, serdeczność i ogrom przekazanej wiedzy, umożliwiającej poruszanie się w „krajnie cieni”, co zaowocowało kształtowaniem moich przyszłych zainteresowań.*

*Słowa podziękowania składam również wszystkim lekarzom pracującym w Katedrze Chorób Wewnętrznych z Kliniką Koni, Psów i Kotów, w szczególności Panu dr Pawłowi Jonkiszowi, Panu dr Wojciechowi Hildebrandowi i Pani Doktor Iwonie Poświatowskiej-Kaszczyszyn, za okazaną cierpliwość i zaufanie, które umożliwiły mi badanie wielu z Państwa Pacjentów.*

*Szczególny bodziec do dalszego rozwoju stanowiła wyjątkowa atmosfera w Pracowni Diagnostyki Obrazowej w Katedrze i Klinice Chirurgii, za co dziękuję pracującym tam dawniej i dziś moim entuzjastycznym Przyjaciołom: Wojtkowi Kindzie, Kasi Szczepańskiej, Jankowi Lorencowi i Asi Sowie. Osobne podziękowania kieruję do Agnieszki Fulbiszewskiej-Pietsch, która zawsze chętnie dzieliła się ze mną swoją wiedzą na temat ultrasonografii dopplerowskiej.*

*Wreszcie dziękuję mojej fantastycznej Rodzinie, a zwłaszcza Mężowi, Rodzicom i Bratu, którzy zawsze wspierali mnie w wyborze mojej życiowej drogi i okazywali niebywałą cierpliwość.*

## INDEKS SKRÓTÓW

ACE II – enzym konwertujący angiotensynę II (*ang. angiotensin converting enzyme*)  
Acc – przyspieszenie fali skurczowej (*ang. acceleration*)  
AccT - czas akceleracji skurczowej (czas przyspieszenia), (*ang. acceleration time*)  
ADH – wazopresyna (*ang. antidiuretic hormone*)  
ANP – przedsionkowy peptyd natriuretyczny (*ang. atrial natriuretic peptide*)  
BNP – mózgowy peptyd natriuretyczny (*ang. brain natriuretic peptide*)  
C – podatność tętnic (*ang. compliance*)  
CNP – peptyd natriuretyczny typu C (*ang. C-type natriuretic peptide*)  
CW – dopler fali ciągłej (*ang. continuous wave Doppler*)  
DM – cukrzyca (*łac. diabetes mellitus*)  
EDV – prędkość końcowo-rozkurczowa (*ang. end diastolic velocity*)  
ESP – załamek wczesno-skurczowy (*ang. early systolic peak*)  
GRF- wskaźnik filtracji kłębuszkowej (*ang. glomerular filtration rate*)  
Ht - hematokryt  
IL-1 – interleukina 1  
IRIS – Międzynarodowe Towarzystwo Nefrologiczne (*ang. International Renal Interest Society*)  
jtk – jednostki tworzące kolonie  
Me – mediana  
min. – minimum  
max. - maksimum  
NO – tlenek azotu (*ang. nitric oxide*)  
NLPZ – niesterydowe leki przeciwzapalne  
p – wskaźnik istotności różnic  
PChN- przewlekła choroba nerek  
PGE2- prostaglandyna E2  
PGI2 – prostaglandyna I2  
RBC – liczba krwinek czerwonych (*ang. red blood cell*)  
PI – indeks pulsacyjności (*ang. pulsatility index*)  
PRF – częstotliwość powtarzania impulsu (*ang. pulse repetition frequency*)  
PSV – prędkość skurczowa (*ang. peak systolic velocity*)  
PW – dopler fali pulsacyjnej (*ang. pulsed wave Doppler*)  
r- współczynnik liniowej korelacji Pearsona  
RAA – układ renina-angiotensyna-aldosteron  
RAR – iloraz prędkości skurczowych w tętnicy nerkowej i aorcie (*ang. renal aortic ratio*)  
RI – wskaźnik oporu naczyniowego (*ang. resistivity index*)  
SD – odchylenie standardowe (*ang. standard deviation*)  
Śr – średnia arytmetyczna  
TNF-α – czynnik martwicy guza (*ang. tumor necrosis factor*)  
TXA2 – tromboksan A2  
URO - urodylatyna

## SPIS TREŚCI

<b>1. WSTĘP</b> .....	5
1.1. ULTRASONOGRAFIA DOPPLEROWSKA. PODSTAWY TEORETYCZNE.....	6
1.2. UNACZYNIENIE NEREK. FIZJOLOGIA KRAŻENIA NERKOWEGO.....	10
1.2.1. ANATOMIA NACZYŃ NERKOWYCH.....	10
1.2.2. REGULACJA PRZEPLÝWU KRWI PRZEZ NERKI.....	14
1.3. ANALIZA WIDMA DOPLEROWSKIEGO.....	18
1.3.1. WSKAŹNIK OPORU NACZYNIOWEGO (RI).....	20
1.4. PRZEGLĄD LITERATURY.....	23
1.4.1. WARTOŚCI PRAWIDŁOWE RI.....	23
1.4.2. INFEKCJE GÓRNYCH DRÓG MOCZOWYCH.....	23
1.4.3. CHOROBY PRZEBIEGAJĄCE Z ZABURZENIAMI W ODPLÝWIE MOCZU.....	24
1.4.4. CHOROBY MIĄŹSZOWE NEREK.....	25
1.4.5. NEFROPATIA CUKRZYCOWA.....	27
<b>2. CELE I ZAŁOŻENIA PRACY</b> .....	28
<b>3. MATERIAŁY I METODY</b> .....	30
3.1. PACJENCI.....	30
3.1.1. GRUPA I (KONTROLNA).....	31
3.1.2. GRUPA II.....	32
3.1.3. GRUPA III.....	34
3.1.4. GRUPA IV.....	35
3.2. TECHNIKA BADANIA I SPRZĘT.....	37
3.3. OBLICZENIA I STATYSTYKA.....	39
<b>4. WYNIKI BADAŃ</b> .....	40

4.1.	WYNIKI POMIARÓW W GRUPIE KONTROLNEJ.....	40
4.1.1.	GRUPA Ip.....	40
4.1.2.	GRUPA Ik. ....	43
4.2.	WYNIKI POMIARÓW W GRUPIE      KLINICZNEJ.....	46
4.2.1.	GRUPA Iip.....	46
4.2.2.	GRUPA Iik.....	50
4.2.3.	GRUPA III.....	54
4.2.4.	GRUPA IVp.....	59
4.2.5.	GRUPA IVk.....	62
5.	<b>DYSKUSJA</b> .....	66
6.	<b>WNIOSKI</b> .....	78
7.	<b>PIŚMIENNICTWO</b> .....	79
8.	<b>STRESZCZENIE</b> .....	92

## 1. WSTĘP

Ultrasonografia jest metodą obrazowania coraz powszechniej wykorzystywaną w medycynie małych zwierząt, jako jedyny nieinwazyjny sposób oceny struktury nerek. Stale rosnąca dostępność oraz jakość sprzętu do diagnostyki ultrasonograficznej stawia badanie ultradźwiękowe na jednym z pierwszych miejsc w szeregu metod używanych do diagnostyki chorób nerek, obok badań laboratoryjnych, takich jak badanie moczu i krwi.

Standardowe badanie w prezentacji dwuwymiarowej i skali szarości (B-mode) pozwala określić położenie, kształt i wielkość nerek, a także ich echogeniczność, grubość poszczególnych warstw, zróżnicowanie korowo-rdzeniowe i układ miedniczkowy. Stanowi też nieocenioną metodę różnicowania typu bezmocz, wykrywania oraz oceny stopnia zaawansowania niedrożności dróg moczowych.

Ocena sonograficzna układu moczowego jest podstawą wykrywania chorób zmieniających morfologię nerek takich jak m.in.: wielotorbielowatość nerek, guzy nowotworowe, wady wrodzone, a także drobne zmiany ogniskowe (m.in. torbiele, zawały, ropnie, krwiaki). Pomimo wysokiej czułości tej metody, jej niska swoistość często nie pozwala na różnicowanie chorób. Istniejąca korelacja pomiędzy wielkością nerek i echogenicznością warstwy korowej a obrazem histopatologicznym, pozwala raczej na określenie stopnia zaawansowania choroby niż postawienie rozpoznania, możliwego niekiedy jedynie przy pomocy biopsji nerki [Krumme 2006]. Procedurę diagnostyczną dodatkowo komplikuje fakt, że w chorobach nerek niejednokrotnie spotyka się prawidłowy obraz ultrasonograficzny. Jednak niewątpliwą zaletą ultrasonografii jest jej nieinwazyjność, która wiąże się z możliwością wielokrotnego powtarzania badania, pozwalającą na monitorowanie leczenia lub śledzenie tempa postępu choroby. Niestety ocena funkcji nerek pozostaje poza możliwościami ultrasonografii dwuwymiarowej.

Uzupełnienie tradycyjnego badania ultrasonograficznego w czasie rzeczywistym o technikę dopplerowską<sup>1</sup> pozwala na dynamiczną ocenę krążenia nerkowego, która stała się standardem w medycynie człowieka i jest coraz częściej stosowana w naukach weterynaryjnych. Od lat osiemdziesiątych XX w., kiedy powstały pierwsze publikacje z zakresu medycyny człowieka o ultrasonografii dopplerowskiej nerek, część teorii o użyteczności tej metody utrwaliła się,

---

<sup>1</sup> W pracy zastosowano pisownię rzeczownika i przymiotnika "dopler/doplerowski", zgodnie z zasadą spolszczania nazw pospolitych pochodzących od nazwisk według wytycznych Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (rozdział 7, pozycja 57).

inne zaś zostały uznane za nieaktualne. Przykładowo: ultrasonografia dopplerowska jest standardem postępowania diagnostycznego przy podejrzeniu wrodzonego lub nabytego zwężenia tętnic nerkowych, rozpoznawaniu ostrej niedrożności moczowodów a także zespołu wątrobowo-nerkowego, odstępuje się natomiast od prognozowania odrzucenia przeszczepu nerki lub różnicowania chorób na śródmiąższowe i kłębuszkowe na podstawie badania dopplerowskiego.

Dzięki współczynnikom takim jak wskaźnik oporu, pulsacyjności, skurczowo-rozkurczowy i innym, możliwa jest obiektywna, ilościowa ocena widma dopplerowskiego. W większości publikacji za najbardziej wartościowy w chorobach nerek uznaje się wskaźnik oporu RI (z ang. resistivity index), którego wzrost powyżej wartości 0,7 u człowieka, uznaje się za patologiczny [Grunert 1990, Zaleska-Dorobisz 2006]. Po latach badań, dzięki odkryciu czynników „pozanerkowych”, wpływających na wynik badania dopplerowskiego, zaczęto kwestionować bezpośredni związek RI z wydolnością nerek u ludzi.

#### 1.1. ULTRASONOGRAFIA DOPLEROWSKA. PODSTAWY TEORETYCZNE.

Akustyczne zjawisko Dopplera polega na rejestrowaniu przez ośrodek różnicy częstotliwości fal rozpraszanych przez poruszający się obiekt, względem częstotliwości fal wysyłanych przez źródło. W ultrasonografii dopplerowskiej źródłem i odbiornikiem fal (ośrodkiem) jest przetwornik piezoelektryczny, będący integralnym elementem sondy, natomiast ruchomym obiektem w przypadku badania naczyń są elementy morfotyczne krwi. Kiedy ruch krwi odbywa się w kierunku sondy, częstotliwość odbieranych fal wzrasta, co nazywa się dodatnią częstotliwością dopplerowską lub dodatnim przesunięciem dopplerowskim [ryc.1]. W sytuacji odwrotnej - gdy strumień krwi płynie w kierunku przeciwnym do położenia sondy częstotliwość fal spada (częstotliwość dopplerowska ujemna). Wielkość częstotliwości dopplerowskiej pozwala na określenie prędkości przepływu krwi [Foley 1991, Krzanowski 2000, Małek 2003, Maulik 2005, Nyland 2007].



$$f_d = \frac{2v \cdot f_e \cdot \cos \alpha}{c}$$

$f_d$  – przesunięcie dopplerowskie (różnica częstotliwości fali odbitej i fali emitowanej).

$v$  – prędkość przepływu krwi w naczyniu.

$f_e$  – częstotliwość fali emitowanej.

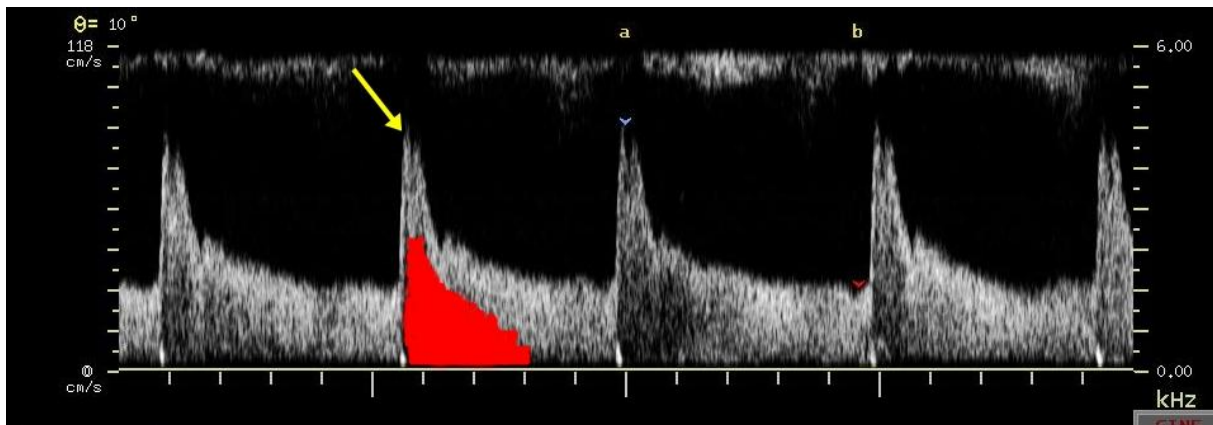
$\alpha$  – kąt insonacji.

$c$  – prędkość rozchodzenia się fali ultradźwiękowej w badanym ośrodku (dla krwi wartość stała 1570m/s).

Ryc.1. Przesunięcie dopplerowskie (wzór).

Do badania nerek stosuje się metodę fali pulsacyjnej – PW (ang. pulsed wave), w której ten sam kryształ naprzemiennie wysyła i odbiera powracające echa. Dzięki tej funkcji, możliwe jest dokładne określenie głębokości badania, co pozwala na precyzyjny pomiar prędkości przepływu krwi w wybranym przez badającego naczyniu, poprzez ustawienie na nim tzw. objętości próbkującej, w formie bramki o regulowanej szerokości, widocznej na ekranie monitora. Po zarejestrowaniu sygnału echa powracającego z „bramki” wysyłany jest kolejny impuls. W sytuacji gdy amplituda częstotliwości fal ultradźwiękowych (odpowiadająca prędkości przepływu krwi) przewyższa połowę częstotliwości wysyłania i odbierania impulsów, czyli tzw. granicę Nyquista, dochodzi do błędnego odczytu kierunku i prędkości przepływu – aliasingu. Częstotliwość emitowania i odbierania impulsów (inaczej częstotliwość próbkowania) wyrażana jest jako wskaźnik PRF (ang. pulse repetition frequency) lub skala prędkości w [cm/s] lub [m/s] [Krzanowski 2000, Małek 2003, Sugiura 2009]. W naczyniach nerkowych prędkość przepływu krwi jest zazwyczaj na tyle niska, że przy odpowiednio dopasowanej skali aliasing jest bardzo rzadkim zjawiskiem.

Rozpoczęcie pomiaru powoduje zamrożenie obrazu dwuwymiarowego i przedstawienie prędkości przepływu krwi na osi czasu. W dole ekranu pojawia się tzw. widmo przepływu: linia zerowa (*baseline*), czyli pozioma oś X oznacza czas, na osi Y piksele wyznaczają objętość krwi (wysycenie widma) płynącej z daną prędkością (wychylenie na osi Y) [ryc.2].



Ryc.2. Widmo przepływu krwi w tętnicy nerkowej zdrowego psa. Żółta strzałka wskazuje załamek wczesno skurczowy (ESP). Okno widmowe zaznaczono kolorem czerwonym.

Wygląd widma doplerowskiego zależy od typu oraz wielkości badanego naczynia. W większych naczyniach, w tym tętnicy nerkowej, czoło fali przepływu jest spłaszczone i największa objętość krwi, za wyjątkiem znajdującej się przy ścianie naczynia, płynie z tą samą prędkością. Skutkuje to niewypełnionym oknem widmowym, czyli czarnym trójkątem u podstawy linii zerowej. W przypadku mniejszych tętnic, takich jak np. tętnice międzypłatowe i łukowate widmo jest równomiernie wypełnione pikselami. Wypełnienie widma wynika z mniejszej średnicy naczynia oraz większej odległości od serca, co powoduje, że energia kinetyczna krwi spada i profil przepływu jest paraboliczny, czyli każda warstwa płynącej krwi, licząc od ściany naczynia płynie z inną prędkością. Podczas badania naczyń żylnych widmo przepływu wykazuje niemal stałą prędkość, której wychylenia zależą od fazy oddechowej i w niewielkim stopniu – wypełnienia prawego przedsionka serca.

W badaniu nerek największe znaczenie ma ocena przepływu w tętnicach, gdzie poszczególne załamki widma odpowiadają kolejnym fazom pracy serca, co umożliwia obiektywne przedstawienie wyników na podstawie wymiernych współczynników np. oporu i pulsacyjności, nie tylko prędkości bezwzględnych. Za najbardziej wartościowe diagnostycznie naczynia nerek uważa się tętnice międzypłatowe.

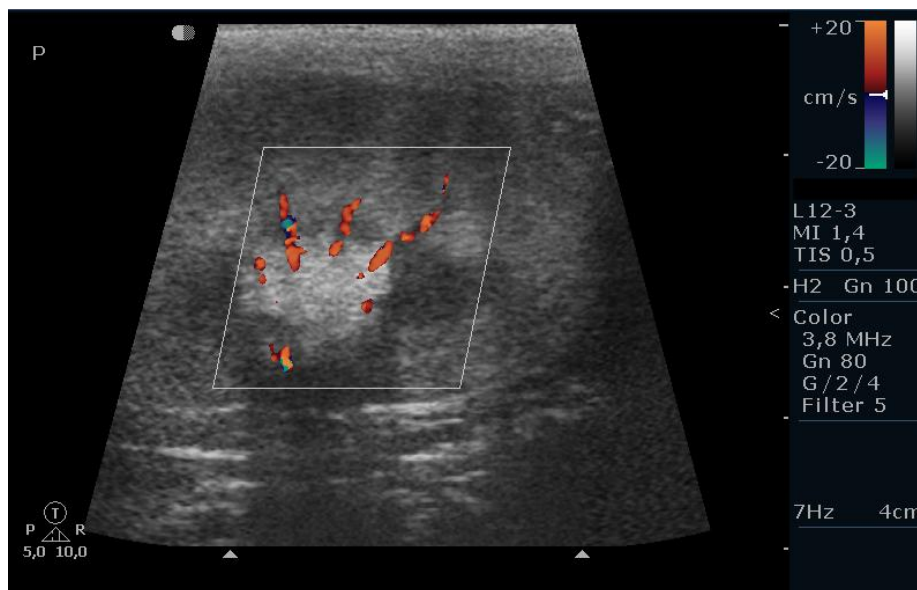
Charakterystyczny w obrazie widma dla większych tętnic nerkowych jest również załamek na ramieniu wstępującym widma w fazie wczesnego skurczu, tzw. załamek wczesno-skurczowy ESP [Chudek 2008, Evans 1985, Krzanowski 2000, Nyland 2007, Zaleska-Dorobisz 2006, ryc.2].

Istotnym czynnikiem warunkującym czytelność widma i możliwość oceny rzeczywistej prędkości przepływu jest kąt insonacji, zwany również kątem doplerowskim, który

wyznaczany jest poprzez nachylenie wiązki ultradźwiękowej w stosunku do osi długiej badanego naczynia. Najbardziej wiarygodny pomiar prędkości przepływu krwi możliwy jest przy zerowym kącie insonacji. Pomiar zebrany pod kątem doplerowskim większym niż  $60^\circ$  nie powinny być brane pod uwagę [Cobbold 1983, Gill 1985, Krzanowski 2000, Małek 2003, Maulik 2005].

Ustawienie objętości próbkującej na wybranym przez badającego naczyniu poprzedza zwykle uwidocznienie jego przebiegu w trybie tzw. kolorowego doplera. Wspomniana opcja jest rozwinięciem metody fali pulsacyjnej, gdzie przesunięcie doplerowskie mierzone jest w kilku tysiącach objętości próbkujących w ciągu sekundy, a obraz odświeżany jest kilka razy na sekundę [Foley 1991, Krzanowski 2000, Yanik 2003]. W badaniu metodą fali pulsacyjnej kierunek przepływu krwi określany jest przez położenie widma na dodatniej lub ujemnej osi rzędnych. W trakcie badania w opcji kolorowego doplera dodatnie przesunięcie doplerowskie (przepływ w kierunku sondy) kodowany jest kolorem czerwonym, a ujemne częstotliwości doplerowskie – niebieskim [ryc.3].

Tryb badania, w którym ustawienie objętości próbkującej powoduje „zamrożenie” obrazu w opcji kolorowego doplera i przedstawienie przepływu spektralnego w czasie rzeczywistym, nazywa się Duplex Doppler. Nowe modele aparatów do badań ultrasonograficznych wyposażone są w tryb Triplex Doppler, gdzie zarówno obraz w opcji kolorowego doplera jak i widmo przepływu przedstawione są w czasie rzeczywistym.



Ryc.3. Rycina przedstawia nerkę kota w przekroju podłużnym, obraz dwuwymiarowy. Przepływ krwi przedstawiony w trybie doplera kolorowego. Kolorem czerwonym kodowany jest przepływ krwi w kierunku głowicy (w tym przypadku tętnice międzypłatowe).

## 1.2. UNACZYNIENIE NEREK I FIZJOLOGIA KRAŻENIA NERKOWEGO.

### 1.2.1. ANATOMIA NACZYŃ NERKOWYCH.

Ultrasonografia dopplerowska w znacznym stopniu ułatwia ocenę jakościową naczyń krwionośnych nerek, umożliwiając m.in. określenie m.in. ich lokalizacji, przebiegu oraz kierunku przepływu krwi. Dzięki powyższym cechom możliwe jest opisanie osobniczych cech anatomicznych unaczynienia nerek u danego zwierzęcia.

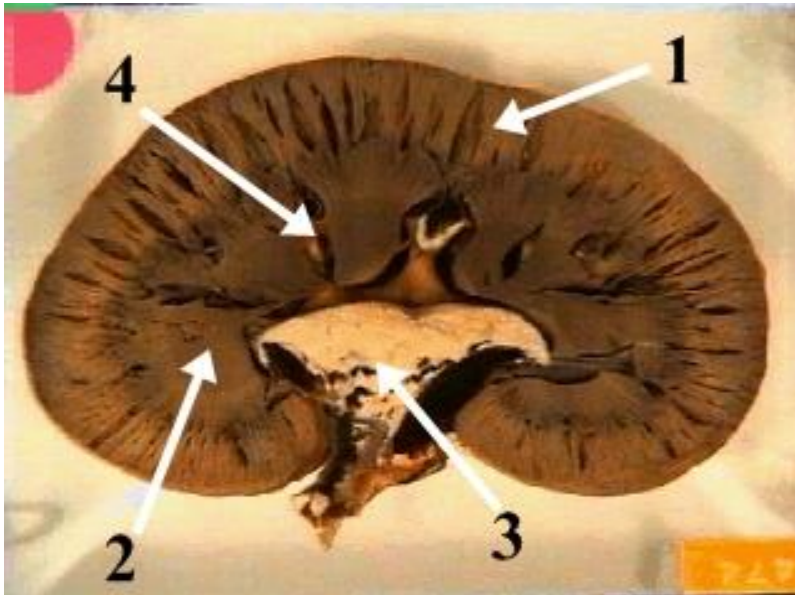
U psów ustalono najczęściej występujące wzory unaczynienia tętniczego nerek na podstawie badań sekcyjnych. Szacuje się, że u około 90% psów występuje pojedyncza tętnica nerkowa, dająca od 1 do 6 odgałęzień (najczęściej 2 lub 3) w połowie długości odcinka między aortą a zatoką nerki (61%), w odcinku dalszym (27%) lub bliższym (12%). Najczęściej spotyka się odchodzące od gałęzi dobrzuszej i dogrzbietowej tętnicy nerkowej, gałąź doczaszkową i doogonową, z których każda oddaje kilka tętnic międzypłatowych. Kolejny częsty wariant anatomiczny stanowi wyżej opisany, z dodatkową tętnicą międzypłatową dla końca

doczaszkowego nerki, będącą odgałęzieniem dogrzbietowej lub doobrzusznej gałęzi tętnicy nerkowej, jeszcze przed rozwidleniem na gałąź doczaszkową i doogonową. W przypadku obecności dwóch tętnic nerkowych, będących niezależnymi odgałęzieniami aorty, najczęściej jedno z nich rozgałęzia się, a drugie wnika w mięsz nerki jako pojedyncze naczynie [Marques-Sampaio 2007, Sajjarengpong 2006].

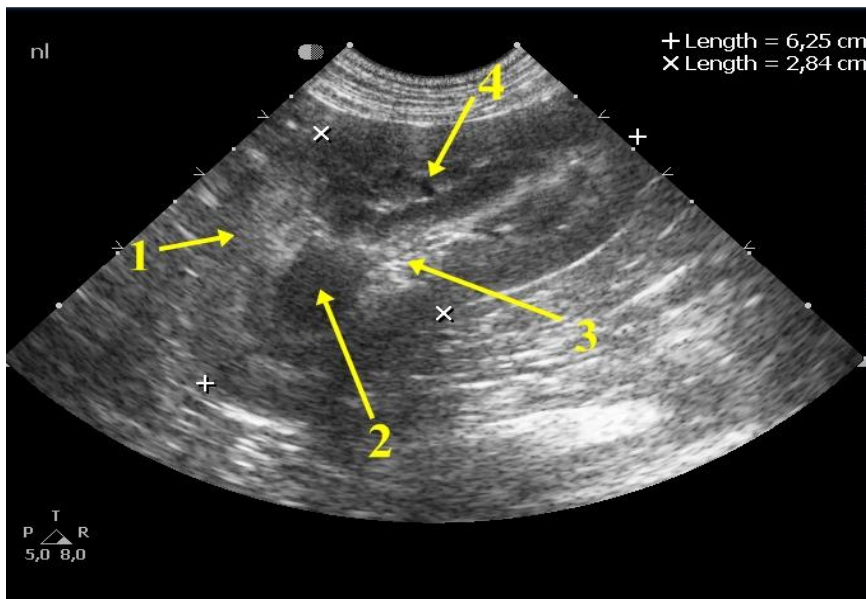
U kotów najczęściej występujący wariant anatomiczny unaczynienia nerek przedstawia się podobnie jak w populacji psów: w grupie 114 zwierząt badanych przy pomocy angio-CT dominuje wariant pojedynczej tętnicy nerkowej dającej odgałęzienia (94% badanych zwierząt)[Caceres, 2008], rzadziej natomiast występuje dodatkowa tętnica nerkowa, będąca pozostałością po występujących w życiu płodowym licznych gałęziach dodatkowych. Zarówno u psów, jak i u kotów podwójna tętnica nerkowa zdecydowanie częściej spotykana jest po stronie lewej [Caceres 2008, Marques-Sampaio 2007, Sajjarengpong 2006]. Ponadto, u kotów występują również drobne odgałęzienia tętnicy nerkowej, biegnące na powierzchni dogrzbietowej i doobrzusznej nerki, stanowiąc dodatkowe unaczynienie warstwy korowej oraz źródło krwi tętniczej dla torebki nerki [Bartges i Polzin 2011, Krysiak 2004].

Po osiągnięciu zatoki nerki, tętnica nerkowa dzieli się na kilka tętnic międzypłatowych, z których odchodzą tętnice łukowate, przebiegające na granicy warstwy korowej i rdzennej. Znajdujące się w warstwie korowej tętnice międzypłacikowe, stanowiąc odgałęzienia tętnic łukowatych, dają początek tętniczkom doprowadzającym, które tworzą sieć naczyń włosowatych ciała nerkowego. Na poziomie kłębka nerkowego, występuje unikalne zjawisko sieci dziwnej tętniczo-tętniczej, w którym krew odprowadzana jest z łożyska naczyniowego tętniczką odprowadzającą, tworzącą sieć naczyń włosowatych otaczających kanalik nerkowy. Odgałęzienia tętnic łukowatych, wnikaące w rdzeń nerki to tętniczki proste, ściśle związane z pętlą nefronu [Bartges i Polzin 2011, Krysiak 2004].

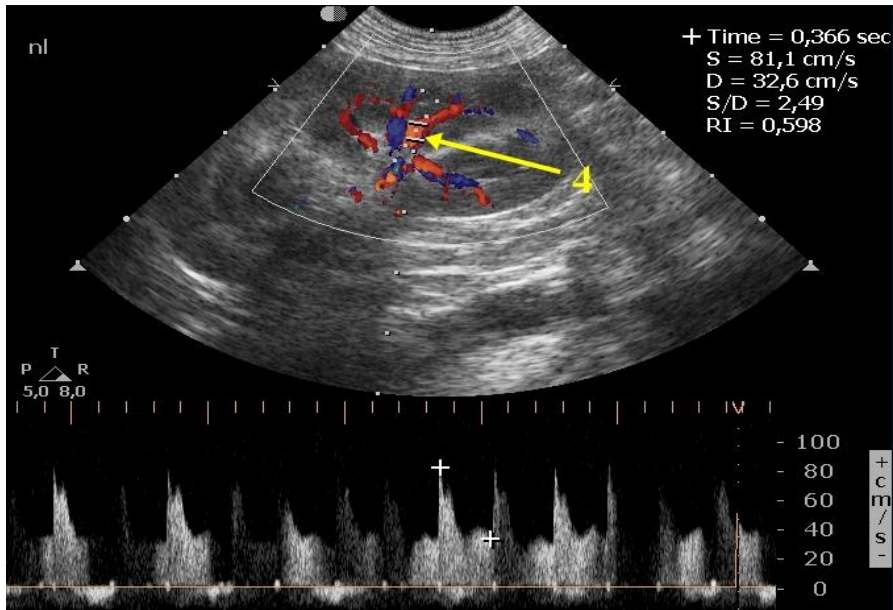
Układ żylny nerki jest analogiczny do układu tętniczego, z pominięciem sieci dziwnej tętniczo-tętniczej. Z sieci naczyń włosowatych otaczających kanaliki nerkowe krew odprowadzana jest żyłkami międzypłacikowymi do żył łukowatych, międzypłatowych i nerkowych. U kotów podtorebkowo występują żyły biegnące wzdłuż tętnic, natomiast u psów krew z torebki nerkowej odprowadzana jest za pomocą głębiej położonych żyłek gwiazdkowatych. Żyły nerkowe są zazwyczaj pojedyncze i odprowadzają krew do żyły głównej doogonowej. Lewa żyła nerkowa odprowadza również krew żylną z gonad [Bartges i Polzin 2011, Krysiak 2004].



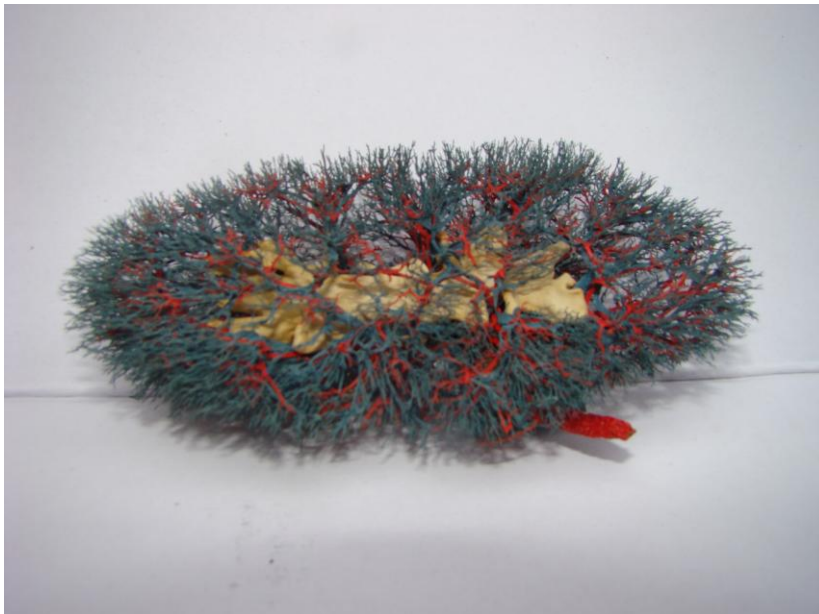
Ryc.4. Przekrój podłużny nerki psa: 1- warstwa korowa, 2- warstwa rdzenna, 3- zatoka nerki: tłuszcz otaczający miedniczkę nerkową, krwionośne naczynia segmentalne nerki oraz bliższą część moczowodu, 4- naczynie krwionośne międzypłatowe nerki (w tym samym miejscu znajdują się również zachyłki miedniczki nerkowej).



Ryc. 5. Przekrój podłużny nerki psa w badaniu ultrasonograficznym, w trybie dwuwymiarowym. 1- warstwa korowa, 2- warstwa rdzenna, 3- zatoka nerki: tłuszcz otaczający miedniczkę nerkową, krwionośne naczynia segmentalne nerki oraz bliższą część moczowodu, 4- naczynie krwionośne międzypłatowe nerki (w tym samym miejscu znajdują się również zachyłki miedniczki nerkowej).



Ryc.6. Zdjęcie przedstawia obrazowanie nerki psa z ryc.5 w trybie Duplex Doppler. Strzałka przedstawia tętnicę międzypłatową nerki, w świetle której umieszczona jest „bramka doplerowska”. Poniżej widoczne jest widmo doplerowskie.



Ryc.7. Preparat korozyjny nerki psa, przedstawiający unaczynienie nerki. Naczynia tętnicze nastrzykane są na czerwono, żyłne na niebiesko, drogi wyprowadzające mocz na żółto. Uwidoczniono brzeg boczny nerki (fot. J.Ostrowska).

Fotografia wykonana w Zakładzie Anatomii w Katedrze Biostruktury i Fizjologii Zwierząt na Uniwersytecie Przyrodniczym we Wrocławiu.



Ryc. 8. Preparat korozyjny nerki psa (brzeg przyśrodkowy): kolorem czerwonym zostały nastrzykane naczynia tętnicze, niebieskim – żyłne, żółtym – drogi wyprowadzające mocz (fot. J.Ostrowska).

Fotografia wykonana w Zakładzie Anatomii w Katedrze Biostruktury i Fizjologii Zwierząt na Uniwersytecie Przyrodniczym we Wrocławiu.

### 1.2.2. REGULACJA PRZEPIYWU KRWI PREZ NERKI.

Omówienie czynników wpływających na mikrokrazenie nerkowe jest niezbędne dla wyjaśnienia mechanizmu postępu choroby nerek. Najważniejszym czynnikiem odgrywającym rolę w progresji przewlekłej choroby nerek jest angiotensyna II, będąca kluczowym hormonem układu renina-angiotensyna-aldosteron [Wolf 2005].

Zdolność filtracyjna nerek jest ściśle skorelowana z krążeniem krwi, o czym najlepiej świadczy budowa nefronu, składającego się z sieci naczyń włosowatych o typie tętniczym. Krew doprowadzana jest do kłębka przez tętniczkę doprowadzającą, wychodząc z niego do tętniczki odprowadzającej, która dalej prowadzi krew do naczyń włosowatych oplatających kanaliki nerkowe. Wysokooporowe środowisko kapilar doprowadza do znaczącego spadku ciśnienia krwi na drodze do kłębuszka (ok.50% w porównaniu z panującym w tętnicy nerkowej) [Traczyk 2010]. Podstawowy mechanizm regulujący przepływ krwi przez nefron opiera się na prostej zasadzie hemodynamiki opisującej zależność ciśnienia od średnicy naczyń. Mechanizm autoregulacyjny, zachodzący także w nerce izolowanej, polega na rozszerzaniu lub obkurczaniu tętniczek doprowadzających w zależności od ciśnienia



obwodowego krwi. Teoria miogenna tłumaczy zmianę światła tętniczki doprowadzającej odruchową reakcją błony mięśniowej na zmianę tzw. ciśnienia transmuralnego (różnica ciśnień między światłem naczynia a śródmieższem nerki) w celu utrzymania stałego ciśnienia filtracyjnego, niezależnie od ciśnienia obwodowego. Przy spadku ciśnienia w tętnicy nerkowej poniżej 80mmHg tętniczka doprowadzająca ulega maksymalnemu rozszerzeniu (zmniejszenie oporu), przy przekroczeniu wartości 180mmHg – maksymalnemu skurczowi (zwiększenie oporu). Zdolności autoregulacyjne utrzymywane są w wyżej wymienionych granicach ciśnienia tętniczego: krytyczny spadek ciśnienia spowoduje spadek filtracji i odwrotnie – jego wzrost powyżej górnej granicy wywołuje zwiększenie przepływu krwi przez kłębuszek, pomimo maksymalnego skurczu tętniczki doprowadzającej.

Oprócz mechanizmu autoregulacyjnego istnieje szereg innych czynników mających wpływ na mikrokążenie nerkowe, w tym wpływy hormonalne, parakryne i nerwowe.

Jednym z najważniejszych czynników regulującym przepływ krwi przez nerki jest układ RAA (renina – angiotensyna - aldosteron). Wzrost stężenia reniny wydzielanej przez aparat przykłębkowy, spowodowany odpowiedzią autoregulacyjną tętniczki doprowadzającej na spadek ciśnienia, zwiększeniem częstości impulsów w nerkowych nerwach współczulnych lub zmniejszeniem stężenia NaCl zarejestrowanym przez plamkę gęstą w aparacie przykłębkowym (kanalikowo-kłębuszkowe sprzężenie zwrotne), skutkuje zachodzącą w wątrobie przemianą obecnego w krwioobiegu angiotensynogenu ( $\alpha$ 2-globuliny) w decapeptyd angiotensynę I. Kolejny etap przemian układu RAA ma miejsce w płucach, gdzie pod wpływem konwertazy angiotensyny (ACE) ma miejsce przemiana angiotensyny I w angiotensynę II, czynnik silnie kurczący tętniczki doprowadzające i w większym stopniu odprowadzające. Powyższe zjawisko doprowadza do spadku przepływu krwi przez nerki i obniżenia wskaźnika filtracji kłębuszkowej przy podwyższonym ciśnieniu kłębuszkowym. Kolejne przemiany angiotensyny II, prowadzą do skracania powstania angiotensyny III i IV, substancji o znacznie mniejszej aktywności [Atlas 2007, Harrison-Bernard 2009, Remuzzi 2005, Traczyk 2010, Zaleska-Dorobisz 2006].

W chorobach miąższowych nerek oraz cukrzycy dochodzi do wzrostu ciśnienia kłębuszkowego poprzez rozszerzenie tętniczek doprowadzających lub skurczu tętniczek odprowadzających, niekiedy oba zjawiska występują równolegle. Podwyższenie wskaźnika filtracji kłębuszkowej aktywuje szereg czynników, m.in. układ RAA. Ponadto, hiperglikemia samodzielnie wywołuje wewnątrznerkową aktywację układu RAA, który prowadzi do zwiększenia oporu naczyniowego w nerkach i spadku przepływu krwi przez nerki [Anderson 1993, Arima 2003, Lewis 1993]. Przewlekły skurcz prowadzi do przerostu komórek błony

mięśniowej naczyń i sztywnienia tętnic. Udowodniono, że angiotensyna II wpływa nie tylko na hemodynamikę kłębuszka nerkowego, ale jest odpowiedzialna także za przerost komórek mezangium, gromadzenie białek w macierzy zewnątrzkomórkowej, a także aktywację czynników transkrypcyjnych regulujących odpowiedź zapalną komórek mezangialnych [Kim 2000]. W badaniach *in vivo* wykazano stwardnienie kłębuszków nerkowych u szczurów, którym podawano angiotensynę II [Miller 1991].

Powyższe informacje na temat układu RAA wydają się bardzo istotne w aspekcie terapeutycznym chorób nerek, zwłaszcza że w badaniach na zwierzętach wykazano zatrzymanie, a nawet wycofanie zmian sklerotycznych po zastosowaniu inhibitorów konwertazy angiotensyny II. Podobnych efektów nie opisano po zastosowaniu innych grup leków jak np. hydralazyna lub hydrochlorotiazyd, co potwierdza udział angiotensyny II w procesach prowadzących do zmian zwyrodnieniowych naczyń o podłożu molekularnym i komórkowym, a nie tylko hemodynamicznym [Kakinuma, 1992].

Układ współczulny, za pośrednictwem katecholamin obkurcza zarówno tętniczki doprowadzające jak i odprowadzające, a także aktywuje wydzielanie reniny przez aparat przykłębuszkowy [Traczyk 2010]. Wazopresynę (ADH, ang. antidiuretic hormone) uznaje się za czynnik zmniejszający ukrwienie nerek, obniżający przepływ krwi w szczególności przez rdzeń nerki [Bardoux 2003, Evans 1998, Perico 2009]. Do pozostałych czynników kurczących naczynia nerkowe należą serotonina, tromboksan A2, adenozyne oraz wytwarzane w nerkach F2-izoprostany [Endlich 1993, Lameire 1990, Salahudeen 1998, Takahashi 1992, Zaleska-Dorobisz 2006]. Inną substancją o działaniu skurczowym na tętniczki kłębków jest wydzielana przez śródbłonek naczyniowy endotelina, białko którego działanie silnie wpływa na skurcz naczyń krwionośnych nerki, w przypadku pobudzenia obydwu rodzajów receptorów (A i B). Wydzielanie endoteliny stymulowane jest m.in. przez angiotensynę II, adrenalinę, wazopresynę, trombinę, insulinę, IL-1, TNF- $\alpha$ . Wśród stanów patologicznych, w których dochodzi do wzrostu stężenia endoteliny należy wymienić ostrą i przewlekłą niewydolność nerek oraz cukrzycę. Wówczas endotelina działa jako czynnik kurczący tętniczki doprowadzające i odprowadzające, co obniża zarówno przepływ krwi przez nerki jak i filtrację kłębuszkową. U psów, endotelina małych dawkach, nie przekraczających stężenia fizjologicznego, powoduje obniżenie przepływu krwi przez nerki i filtracji kłębuszkowej oraz przeciwnie niż u ludzi – wzrost diurezy i wydalania sodu z moczem [Irzmański 2005, Łapiński 2003].

Do czynników hamujących aktywność presyjną angiotensyny i noradrenaliny zalicza się m.in. rodzinę peptydów natriuretycznych, które nasilają diurezę, zwiększają wydalanie

sodu i hamują proliferację mięśni gładkich w ścianie naczyń krwionośnych. Prędionkowy peptyd natriuretyczny (ANP, ang. atrial natriuretic peptide) oraz mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP, ang. brain natriuretic peptide) wytwarzane są w sercu i uwalniane przez miocyty w następstwie rozciągania jam serca. Urodylatyna (URO) wytwarzana jest w nerkach, natomiast peptyd natriuretyczny typu C (CNP, ang. C-type natriuretic peptide) w komórkach śródbłonna. Ważną substancją rozszerzającą naczynia jest wydzielany w sposób ciągły przez komórki śródbłonna tlenek azotu (NO, ang. nitric oxide). Stymulowane wydzielanie tlenu azotu następuje pod wpływem bradykininy, substancji P oraz acetylocholiny [Irzmański 2005]. Doświadczalne zahamowanie jego syntezy objawia się wzrostem ciśnienia tętniczego, bradykardią i obniżeniem filtracji kłębuszkowej [Bech, 1996, Ribeiro 1992]. Czynnikiem rozszerzającym naczynia nerkowe jest również bradykinia, której synteza jest hamowana przez angiotensynę II [Remuzzi 2005].

Substancjami o istotnym działaniu wazoaktywnym są produkty kwasu arachidonowego czyli prostaglandyny, powstające pod wpływem działania cyklooksygenazy. Do najważniejszych dla krążenia nerkowego należą prostaglandyna I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>), prostaglandyna E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) oraz wspomniane wyżej tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) oraz F<sub>2</sub>- izoprostany. Aktywację fosfolipazy A<sub>2</sub>, dającej początek łańcuchowi reakcji chemicznych prowadzących do powstania prostaglandyn, stymuluje wiele czynników, w tym zwłaszcza angiotensyna II, norepinefryna oraz mechaniczne uszkodzenie komórek. Kwas arachidonowy podany do tętnicy nerkowej powoduje rozszerzenie naczyń nerkowych, z kolei zahamowanie cyklooksygenazy (np. przez podanie niesterydowych leków przeciwzapalnych) przejawia się ich skurczem, zwłaszcza w warunkach znieczulenia ogólnego i procedur chirurgicznych. W warunkach stresowych, prowadzących do skurczu tętnic nerkowych, prostaglandyny (zwłaszcza PGI<sub>2</sub>) poprzez działanie przeciwstawne do układu RAA, mają na celu utrzymanie minimalnej perfuzji nerek i filtracji kłębuszkowej [Jackson 2005, Wilson 1990]. Tromboksan A<sub>2</sub>, prowadzący do wzrostu oporu naczyniowego, syntetyzowany jest w dużych ilościach w przypadku nacieku tkanki nerkowej komórkami jednojądrzastymi oraz z zaburzeniami odpływu moczu [Wilson 1990]. Na ilość produktów końcowych powstających w przemianach kwasu arachidonowego wpływa wiele czynników, a od proporcji ich stężeń zależy końcowy opór naczyniowy.

Skomplikowane procesy zachodzące w układzie naczyniowym nerek są odpowiedzią na zachwianie homeostazy w stanach patologicznych lub pod wpływem działania środków farmakologicznych. Badanie dopplerowskie, jest jedyną nieinwazyjną metodą badawczą, dającą możliwość rejestrowania zmian w oporze naczyniowym.

### 1.3. ANALIZA WIDMA DOPLEROWSKIEGO.

Widmo lub in. spektrum doplerowskie jest wykresem, składającym się z pikseli, przedstawiającym prędkość przepływu krwi w kolejnych fazach pracy serca. Stopień wysycenia pikselami zależy od ilości krwinek przepływających w danej części objętości pomiarowej, a także od wzmocnienia powracającej fali, regulowanego przez badającego. W ultrasonografii doplerowskiej analiza widma jest najważniejszym elementem oceny przepływu krwi w naczyniu, ponieważ odzwierciedla ono kierunek i prędkość przepływu, a pośrednio świadczy o stanie układu sercowo-naczyniowego.

W zależności od wielkości i umiejscowienia naczynia tętniczego wyróżniamy różne typy widma. W naczyniach „niskooporowych”, czyli zaopatrujących narządy mięszzowe szczytowa prędkość skurczowa wzrasta powoli, a przepływ jest jednokierunkowy również w fazie rozkurczu. W naczyniach „wysokooporowych” (takich jak tętnice zaopatrujące układ mięśniowo-szkieletowy, tętnice szyjne zewnętrzne, tętnice krezkowe u pacjentów badanych na czczo), prędkość szczytowo-skurczowa narasta gwałtownie, w fazie rozkurczowej natomiast często dochodzi do krótkotrwałej zmiany kierunku przepływu, co na widmie przejawia się w postaci fali zwrotnej (o przeciwnym kierunku przepływu) [Krzanowski-Plichta 2000, Szatmari 2001, Zaleska-Dorobisz 2006].

Aby prawidłowo ocenić widmo należy dopasować skalę do jego wielkości. Ogólna zasada mówi, że zapis widma powinien sięgać 2/3 wielkości skali. Przy pomocy ustawianych przez badającego znaczników, automatyczne lub ręcznie obrysowane widmo można poddać ocenie ilościowej. Wyjściowymi parametrami służącymi do ilościowej oceny przepływu krwi są prędkość skurczowa określana jako PSV (ang. *peak systolic velocity*), Vmax lub S (*systolic*), końcowo-rozkurczowa - EDV (ang. *end diastolic velocity*) lub analogicznie Vmin lub D (*diastolic*) oraz obliczana poprzez ręczne lub automatyczne obrysowanie widma prędkość średnia (TAV Mean, V mean).

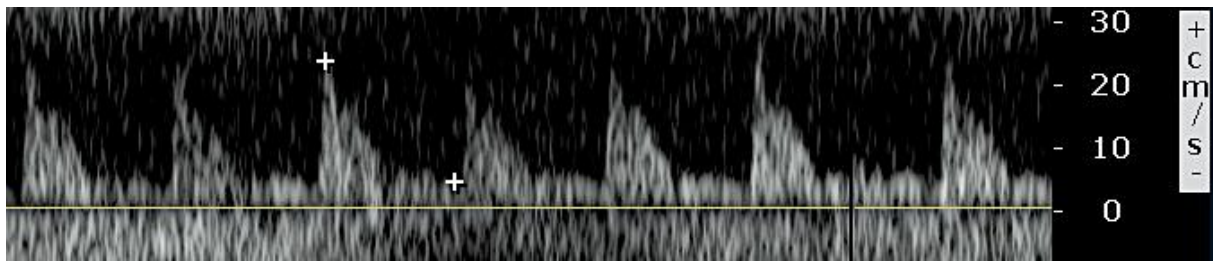
Tak jak wspomniano, ocena prędkości bezwzględnych jest tym dokładniejsza im mniejszy jest kąt insonacji. U psów szczytowa prędkość skurczowa w tętnicy międzypłatowej waha się od 30-55cm/s, natomiast u kotów około 35-40cm/s [Poulsen-Nautrup 2002]. Logiczne jest, że w tętnicach leżących bardziej obwodowo, o mniejszej średnicy i u mniejszych zwierząt prędkości przepływów będą proporcjonalnie mniejsze. Średnie wartości prędkości końcowo-rozkurczowej w tętnicy międzypłatowej wynoszą około 15-25cm/s u psów i 8-15cm/s u kotów [Poulsen-Nautrup 2002].

Na podstawie powyższych danych aparat oblicza większość parametrów widma, o których mowa poniżej. Niewątpliwą przewagą parametrów widma nad prędkościami bezwzględnymi fali tętna stanowi fakt, że nie zależą one od kąta insonacji [Foley 1991, Krzanowski 2000, Maulik 2005, Zaleska-Dorobisz 2006].

Prędkość średnia jest niezbędna do wyznaczenia indeksu pulsacji PI, który często jest brany pod uwagę w ocenie widma w badaniu nerek, choć ma on zastosowanie głównie w naczyniach wysokoopowych (tętnice kończyn) [Gólczewski 2005, Małek 2003].

Cennym wskaźnikiem służącym do oceny widma w przypadku badań nerek, w których występuje przepływ niskooporowy, jest wskaźnik oporu RI. Opór naczyniowy opisuje zależność między ciśnieniem a przepływem krwi i jest odwrotnie proporcjonalny do średnicy naczynia. Zmiana średnicy naczyń w czasie skurczu i rozkurczu wpływa na wielkość przepływu krwi w narządzie [Zaleska-Dorobisz 2006]. Dokładne omówienie czynników wpływających na wartość oporu naczyniowego oraz charakterystyka wskaźnika RI znajduje się w rozdziale 1.3.1.

Takie parametry jak czas przyspieszenia AccT (z ang. acceleration time - czas liczony od rozpoczęcia skurczu do momentu osiągnięcia maksymalnej prędkości skurczowej) oraz bezwzględna wartość przyspieszenia fali skurczowej Acc (ang. acceleration) są rzadko stosowane w badaniach u psów i kotów. Znajdują one zastosowanie w medycynie człowieka, gdzie zwężenie tętnicy nerkowej i związane z tym nadciśnienie stanowi często spotykany problem. Dochodzi wówczas do utrudnienia napływu i związanego z tym wzrostu wartości AccT i spadku Acc, co można zauważyć ponieważ widmo ulega spłaszczeniu. Podobnie wskaźnik RAR (ang. renal aortic ratio), czyli iloraz prędkości skurczowych w tętnicy nerkowej i aorcie, służy do oceny stopnia zwężenia tętnicy nerkowej, będącego przyczyną nadciśnienia nerkowo-pochodnego u ludzi.



Ryc. 9. Wysokooporowe ( $RI=0,81$ ) widmo przepływu krwi w tętnicy międzypłatowej nerki kota z przewlekłą niewydolnością nerek. Krzyżyk znajdujący się wyżej wskazuje prędkość PSV, znajdujący się niżej – EDV.

Widmo, w którym odbita od obwodu fala tętna występuje z pewnym opóźnieniem w stosunku do fali przepływu, jest normą w tętnicach nerek u psów, kotów i ludzi, jednak jego brak nie świadczy o patologii. Gdy pierwszy załamek skurczowy jest niższy od następującego po nim, nazywamy go załamkiem wczesnoskurczowym ESP, z którym najczęściej mamy do czynienia w tętnicach niskooporowych. W sytuacji, gdy pierwszy załamek skurczowy wskazuje prędkość wyższą od następnego, drugi załamek nazywany jest dodatkowym lub drugim załamkiem skurczowym. Obraz widma w fazie skurczu serca zależy od podatności tętnic i czynności skurczowej lewej komory serca. [Chudek 2008, Gólczewski 2005, Szatmari 2001, Westerhof 2010].

### 1.3.1. WSKAŹNIK OPORU NACZYNIOWEGO (RI).

Opór naczyniowy opisuje zależność pomiędzy spadkiem ciśnienia a przepływem krwi w naczyniu krwionośnym. Ocena oporu za pomocą prawa Poiseuille'a w organizmie żywym jest niemożliwa, nawet w pojedynczym naczyniu, ponieważ jego średnica powinna być stała i równomierna na całej długości. Ponadto trudno wyznaczyć stałą wartość dla lepkości krwi u wszystkich badanych pacjentów. W praktyce, do pomiaru oporu naczyniowego wykorzystuje się oparte na różnicy ciśnień prawo Ohma, dzięki któremu łożysko naczyniowe można traktować całościowo, a przede wszystkim, nie wymaga ono znajomości geometrii naczynia. W organizmie całkowity opór naczyniowy stawiany jest przede wszystkim przez kurczliwe tętniczki przedwłośniczkowe (arteriole), które regulują przepływ krwi przez tkanki oraz chronią kapilary przed gwałtownymi zmianami panującego w nich ciśnienia [Westerhof 2010].

W nerkach opór naczyniowy wytwarzany jest przede wszystkim przez naczynia włosieniczkowe: tętniczki doprowadzające, odprowadzające oraz kapilary. Skurcz powyższych naczyń prowadzi do zmniejszenia średnicy naczynia, a tym samym obniżenia prędkości przepływu krwi w fazie rozkurczu. Pomiar oporu naczyniowego za pomocą ultrasonografii doplerowskiej możliwy jest dzięki analizie prędkości przepływu krwi. Różnica między maksymalną prędkością skurczową PSV, a prędkością końcoworozkurczową EDV ulega zwiększeniu, co skutkuje podwyższeniem wskaźnika oporu RI, ponieważ jego wartość wynika z poniższego wzoru:

$$RI = (PSV - EDV) / PSV$$

Założenie, że końcowa wartość RI zależy jedynie od oporu naczyń włosowatych opiera się na teorii, że ściany dużych tętnic u wszystkich pacjentów nie powodują utraty energii kinetycznej przepływającej fali tętna, czyli zachowują jednakową elastyczność. Powyższe stwierdzenie nie ma odniesienia w organizmie ludzi i zwierząt. Najnowsze badania kwestionują dotychczasową definicję wskaźnika RI, ponieważ na podstawie badań *ex vivo* ustalono, że równie ważną składową, wpływającą na wartość RI obok oporu naczyniowego jest tzw. podatność tętnic. Poprzez podatność (C) rozumie się zdolność do zmiany objętości naczynia pod wpływem zmiany ciśnienia wewnątrznaczyniowego:

$$C = \Delta V / \Delta P$$

**Gdzie: C- podatność , V – objętość, P – ciśnienie**

Gdy podatność tętnic jest równa 0, końcowa wartość RI w żadnym stopniu nie zależy od oporu naczyniowego. Według badań *in vitro* [Bude, 1999] im niższa podatność naczyń, tym niższa wielkość mierzonego RI, przy niezmiennym oporze naczyniowym. Zgodnie z powyższą teorią, u pacjentów z obniżoną podatnością tętnic np. z powodu miażdżycy, może dojść do sytuacji, w której pomimo istnienia chorób nerek powodujących wzrost oporu naczyniowego, otrzymana wartość RI będzie mieścić się w normie. Jednak powyższe badania nie uwzględniają mechanizmu autoregulacyjnego nerki oraz pracy układu sercowo-naczyniowego. Z badań klinicznych, u pacjentów po przeszczepach nerek, wynika, że wartość RI dodatnio koreluje z wiekiem pacjenta-biorcy, a nie dawcy nerki. Wzrost RI u

pacjenta z miażdżycą, po przeszczepie nerki od młodego dawcy, odzwierciedla ogólny stan układu naczyniowego biorcy i nie może służyć jako wskaźnik prognostyczny odrzucenia przeszczepu jak dawniej sądzono [Heine 2007]. Pomimo, iż temat wymaga dalszych badań wiadomo, że podatność tętnic jest kluczowym czynnikiem wpływającym na wartość wskaźnika oporu mierzonego za pomocą ultrasonografii dopplerowskiej.

Według niektórych autorów częstość akcji serca również wpływa na wynik pomiaru RI. Zaburzenie fali tętna podczas tachykardii fałszywie zaniża wartość wskaźnika oporu, natomiast bradykardia powoduje pełniejsze wypełnienie lewej komory, silniejszy skurcz w następnym cyklu serca i większą amplitudę między PSV i EDV, czego konsekwencją jest podwyższenie RI (prawo Franka-Starlinga) [Gólczewski 2005, Mostbeck 1990]. Zmienną wartość RI w zależności od ilości uderzeń serca na minutę Tublin, który w swojej pracy in vitro jej nie zaobserwował, tłumaczy odbiciem od ścian naczyń zaburzonej fali tętna [Tublin 1999].

Obecnie wiadomo, że większość stosowanych w medycynie weterynaryjnej anestetyków pośrednio wpływa na wartość RI. Wykazano, że izofluran oraz połączenie midazolamu i butorfanolu powodują podwyższenie wartości RI u zdrowych psów i kotów [Mitchel 1998, Novellas 2007]. Rivers i współautorzy wykazali obniżenie wskaźnika RI u psów po podaniu atropin, acepromazyny, diazepamu i ketaminy [Rivers 1997]. Z tego względu badanie mające na celu obiektywną ocenę oporu naczyniowego w nerkach należy wykonywać u pacjentów nie poddanych premedykacji lub znieczuleniu ogólnemu.

Podczas badania RI w naczyniach nerkowych należy wziąć pod uwagę wpływ potencjalnie współistniejących chorób nie związanych z układem moczowym. Ultrasonografia dopplerowska jest uznawana za czułą metodę, służącą do wczesnego wykrywania zaburzeń krążenia nerkowego w przebiegu zespołu wątrobowo-nerkowego, prowadzących do nieodwracalnej niewydolności nerek. Zarówno u ludzi jak i u psów wykazano wzrost nerkowego oporu naczyniowego w przebiegu ciężkich chorób wątroby takich jak marskość lub jej ostre zapalenie [Al-Kareemy 1998, Gines 2001, Novellas 2008].

W piśmiennictwie istnieją wzmianki na temat ujemnej korelacji między RI a liczbą erytrocytów, zarówno w ostrej jak i przewlekłej anemii, co tłumaczy się skurczem naczyń krwionośnych nerek w stanie hipoksji [Koma 2005, Morrow 1996, Novellas 2010].

Potencjalnym czynnikiem wpływającym na wartość RI są niesterydowe leki przeciwzapalne, hamujące syntezę prostaglandyn, które odgrywają ważną rolę w regulacji przepływu krwi przez nerki. Wpływ leków z tej grupy na wartość oporu naczyniowego poddali ocenie Kmetec i współautorzy oraz Shokeir i współautorzy u pacjentów z jednostronną niedrożnością



moczowodu. Wyniki powyższych prac są sprzeczne odnośnie wpływu badanych farmaceutyków na przepływ krwi w nerce dotkniętej niedrożnością [Kmetec 2002, Shokeir 1999].

Udowodniono, że długotrwały ucisk sondą na badaną nerkę powoduje obniżenie prędkości końcoworozkurczowej i wzrost RI. Podobne zjawisko obserwuje się przy zwiększonym ciśnieniu w jamie brzusznej np. przy wodobrzuszu lub napięciu powłok brzusznych przy zamkniętej głośni (zjawisko Valsalvy) [Takano 2001].

#### 1.4. PRZEGLĄD PIŚMIENNICTWA

##### 1.4.1. WARTOŚCI PRAWIDŁOWE RI.

Autorzy podają rozbieżne wartości krytyczne dla wskaźnika RI u małych zwierząt. Niektóre publikacje podają jako górne granice normy wskaźnika oporu 0,73 dla psów i 0,7 lub 0,71 dla kotów [Mitchell 1998, Nyland 1993, Poulsen-Nautrup 2002, Rivers 1997]. Inne, w tym najbardziej aktualne, badania sugerują, aby za wartość maksymalną RI uznać 0,72 dla psów i 0,7 [Novellas 2007] lub 0,69 i 0,57-0,63 [Carvalho 2011, Kosiec-Tworus 2010] dla kotów. Według niektórych autorów [Choi 2003, Poulsen-Nautrup 2002] występują niewielkie różnice w RI między nerką lewą i prawą u jednego osobnika. Choi i współautorzy [2003] podają wartość  $0,03 \pm 0,01$  jako średnią różnicę RI między nerkami u zdrowych psów.

##### 1.4.2. INFEKCJE GÓRNYCH DRÓG MOCZOWYCH.

Badania kobiet ciężarnych z odmiedniczkowym zapaleniem nerek wykazały wyższą wartość RI w grupie kobiet chorych porównaniu ze zdrowymi kobietami ( $p < 0,001$ ), choć tylko u 1/5 pacjentek z grupy badawczej doszło do podwyższenia RI  $> 0,7$ . U pacjentek nie zaobserwowano związku między poszerzeniem miedniczki nerkowej w badanej nerce a wzrostem wskaźnika oporu [Keogan 1996]. Z kolei u dzieci udowodniono, że badanie dopplerowskie pozwala różnicować ostre infekcje górnych i dolnych dróg moczowych przebiegających z gorączką [Ozcelik 2004]. W przewlekłych infekcjach górnych dróg

moczowych wykazano dodatnią korelację pomiędzy wartością wskaźnika RI a częstością nawrotów choroby oraz występowaniem blizn nerkowych [Soliman 2009, Ozcelik 2004]. Jak dotąd brak danych z zakresu medycyny weterynaryjnej dotyczących przydatności badania dopplerowskiego w diagnozowaniu infekcji górnych dróg moczowych.

#### 1.4.3. CHOROBY PRZEBIEGAJĄCE Z ZABURZENIAMI W ODPLYWIE MOCZU.

Poszerzenie miedniczki nerkowej może być wywołane niedrożnością dróg wyprowadzających mocz, odmiedniczkowym zapaleniem nerek lub wadą wrodzoną, a różnicowanie powyższych przyczyn nierzadko stwarza trudności. Jednym z pierwszych tematów badań nad zastosowaniem ultrasonografii dopplerowskiej w praktyce klinicznej była próba określenia jej przydatności w rozpoznawaniu niedrożności dróg moczowych. U pacjentów z całkowitą lub częściową niedrożnością dróg wyprowadzających mocz zaobserwowano znaczący wzrost wskaźnika oporu, którego nie stwierdzono w przypadku poszerzenia miedniczki nerkowej nie powodowanego niedrożnością [Platt 1992]. Wzrost RI może nie przekraczać wartości 0,7 w związku z czym zaczęto w większym stopniu przywiązywać wagę do różnicy wartości RI między zdrową a chorą nerką, niż do wartości bezwzględnej wskaźnika oporu [Brkljadic 2002, Opdenakker 1998]. Za istotną klinicznie uznano różnicę wartości wskaźnika oporu większą niż 0,06 [Opdenakker 1998] lub stosunek wyników pomiarów z obu nerek (RIR) >1,1 [Brkljadic 2002]. Ograniczenie metody stanowi potencjalna możliwość występowania towarzyszącej choroby mięsaszowej nerek powodującej wzrost wskaźnika oporu > 0,7 lub obustronne poszerzenie miedniczki nerkowej. Istnieją doniesienia o skutecznym zastosowaniu leków zwiększających diurezę w celu wyeksponowania różnicy między RI nerki zdrowej, a częściowo lub całkowicie niedrożnej, takich jak furosemid czy mannitol [Choi 2003, Mallek 1996].

W publikacjach z zakresu medycyny weterynaryjnej opisywano zastosowanie ultrasonografii dopplerowskiej u psów z doświadczalnie wywołaną niedrożnością moczowodu [Choi 2003, Nyland 1993, Ulrich 1995]. Badania obarczone były jednak dużym odsetkiem wyników fałszywie negatywnych, wynoszącym 27% [Nyland 1992] lub wartościowych jedynie przez krótki czas po wywołaniu niedrożności [Ulrich 1995]. Badania z zastosowaniem powolnego wlewu dożylnego mannitolu u pięciu psów [Choi 2003] wykazały istotną różnicę między wartością RI między nerką zdrową a chorą, z wywołaną chirurgicznie niedrożnością moczowodu (średnia różnica RI  $0,25 \pm 0,02$ ,  $p < 0,001$ ).

#### 1.4.4. CHOROBY MIĄŻSZOWE NEREK.

W licznych badaniach klinicznych u ludzi dowiedziono o istnieniu związku pomiędzy występowaniem chorób miąższowych nerek, potwierdzonych histopatologicznie, a podwyższonym wskaźnikiem oporu RI [Argalia 1995, Galesic 2004, Kim 1992, Mottsbeck 1991, Parolini 2009, Platt 1990, Sauvain 1991]. Nie wykazano związku pomiędzy echogenicznością miąższu a wartością RI, natomiast wykazano różnego stopnia dodatnią korelację pomiędzy RI a poziomem kreatyniny w surowicy [Argalia 1995, Galesic 2004, Kim 1992, Platt 1990].

Na podstawie wyników badań z lat dziewięćdziesiątych XX wieku kształtowano teorię, mówiącą o większej przydatności badania dopplerowskiego w różnicowaniu typów chorób nerek niż określaniu stopnia zaawansowania choroby [Argalia 1995]. Początkowo uważano, że istotny statystycznie wzrost wskaźnika oporu występuje jedynie w chorobach śródmiąższowych oraz naczyniowych nerek, w przeciwieństwie do kłębuszkowych, gdzie średnia RI w grupie badawczej jest porównywalna z grupą pacjentów zdrowych [Argalia 1995, Platt 1990]. Dokładne badania z udziałem 50 pacjentów z potwierdzonymi przy pomocy biopsji, chorobami kłębuszkowymi nerek [Galesic 2004], gdzie w 40% przypadków stwierdzono wzrost RI powyżej 0,7, wydają się zaprzeczać tej teorii. Czynnikiem odpowiedzialnym za rozbieżności w wynikach badań prawdopodobnie jest stadium choroby nerek u badanych pacjentów. Wy tłumaczeniem tego zjawiska może być wysoki poziom rozszerzającej naczynia prostaglandyny E2 przy jednocześnie niskim poziomie tromboksanu A2 we wczesnym etapie kłębuszkowego zapalenia nerek (pierwsze 24-36 godzin), co potwierdzono w badaniach eksperymentalnych przeprowadzanych na szczurach [Stork 1985]. Potwierdzeniem powyższej teorii jest wieloletnia praca Parolini i współautorów (2009), w której wykazano zależność między stadium zaawansowania przewlekłej choroby nerek a wartością RI, będącą jednocześnie czułym wskaźnikiem prognostycznym odnośnie postępu choroby.

Istotną rolę w interpretacji badania dopplerowskiego nerek odegrało przededefiniowanie „wskaźnika oporu” (ang. resistivity index) i uwzględnienie, jako jednej z jego elementarnych składowych, podatności tętnic (ang. compliance). W przypadku zmniejszenia podatności naczyń (czyli zdolności do zwiększania objętości pod wpływem ciśnienia) np. w aterosklerozie wartość współczynnika oporu (RI) w mniejszym stopniu zależy od oporu

naczyniowego w badanej nerce. W grupie pacjentów po przeszczepie nerki, wartość wskaźnika oporu koreluje dodatnio z wiekiem biorcy, grubością błony środkowej tętnicy szyjnej oraz indeksem kostka/ramię, a nie z wiekiem dawcy. Wskaźnik oporu nie ma natomiast związku ze współczynnikiem filtracji kłębuszkowej GFR [Heine 2007, Krumme 1997, Krumme 2006, Rademarcher 2003]. Gorsze rokowanie u pacjentów po przeszczepie nerki, z podwyższonym nerkowym wskaźnikiem oporu [Rademarcher 2003, Sugiura 2009] wynika prawdopodobnie z patologii układu sercowo-naczyniowego, będącego częstym powikłaniem przewlekłej choroby nerek [Gusbeth-Tatomir 2007]. Powyższe badania dezaktualizują teorię o wartości diagnostycznej RI u pacjentów z przeszczepami nerek, u których wzrost wskaźnika oporu wiązano z uszkodzeniem mięszu nerek [Krumme 2006, Heine 2007, Kirkpantur 2008]. Dwukierunkowa relacja pomiędzy chorobami układu krążenia a patologią dotyczącą nerek wyjaśnia gorsze rokowanie u pacjentów z przewlekłymi nefropatiami przebiegającymi z wysoką wartością RI [Ikee 2005, Parolini 2009, Heine 2007, Gusbeth-Tatomir 2007]. Ponadto, nie wykazano istotnie statystycznej różnicy w wartościach RI u pacjentów z odrzuceniem przeszczepu nerki i chorobami mięszowymi nerek innego tła, w tym martwicą kanalików nerkowych i toksycznym uszkodzeniem nerek przez cyklosporynę A [Dupont 2003].

Istnieją publikacje dotyczące badania dopplerowskiego w chorobach mięszowych u małych zwierząt. Jednym z pierwszych doniesień o badaniu dopplerowskim nerek w przebiegu chorób mięszowych jest praca Morrow i współautorów z 1996 roku. Przedmiotem badań były psy z ostrą niewydolnością nerek, przewlekłą niewydolnością nerek, dysplazją nerek, a także innymi chorobami, takimi jak kamica moczowa, nowotwory nerek i wodonercze. Wykazano wzrost RI u psów z ostrą niewydolnością nerek ( $0,72 \pm 0,08$ ), w przeciwieństwie do grupy zwierząt dotkniętych przewlekłą niewydolnością nerek ( $0,65 \pm 0,09$ ). W 1997 roku Rivers i współautorzy przedstawili wyniki badań klinicznych u zwierząt zarówno z ostrymi jak i przewlekłymi chorobami nerek, w których u wzrost RI powyżej normy zaobserwowano u 3 z 4 psów z ostrą martwicą kanalików nerkowych, 5 z 10 psów z nefropatiami kłębuszkowymi, 9 z 10 kotów z chorobami nerek bez niedrożności, oraz 2 z 5 kotów z niedrożnością dróg moczowych. Wartość wskaźnika RI unormowała się w wyniku terapii u dwóch psów z ostrą martwicą kanalików nerkowych i trzech kotów (jednego z niedrożnością dróg moczowych i dwóch z chorobami nie wywołanymi niedrożnością [Rivers 1997]. Najnowsze badania z 2010 roku, gdzie do grup badawczych zakwalifikowano 50 psów i 20 kotów z chorobami mięszowymi nerek, a także z zaburzeniami odpływu moczu, wykazują wzrost wartości RI u 50% psów i 67% kotów oraz ujemną korelację między wartością RI a liczbą krwinek

czzerwonych u psów ( $r=-0,331$ ) i dodatnią korelację między RI a poziomem mocznika w surowicy krwi chorych kotów ( $r=0,788$ ) [Novellas 2010]. W pracy nie wykazano zależności między ciśnieniem tętniczym krwi a wartością RI, tak jak udowodniono to u ludzi.

#### 1.4.5. NEFROPATIA CUKRZYCOWA.

Problem nefropatii cukrzycowej u ludzi jest dobrze poznany, a wg niektórych danych diabetycy stanowią około 45% pacjentów poddanych terapii nerkozastępczej [Arima 2003, Biesenbach 1997, Gliga 2009, Lewis 1993]. Wykazano, że związane z cukrzycą zmiany w kłębuszkach i kanalikach nerkowych oraz zmiany miażdżycowe w m.in. tętnicach nerkowych, odzwierciedla widmo dopplerowskie, poprzez wzrost wskaźnika RI. Opisano tę zależność zarówno w przebiegu cukrzycy typu I jak i II, u ludzi w różnych grupach wiekowych [Brkljatic 1994, Ghaffar 2010, Hamano 2008, Matsumoto 2000, Milovanceva-Popovska 2007].

W piśmiennictwie weterynaryjnym istnieje jedna publikacja (Novellas, 2009) opisująca wyniki badań dopplerowskich u 3 psów ze spontaniczną cukrzycą oraz 4 z cukrzycą wywołaną zespołem Cushinga. Badania wykazały wyższy poziom RI w grupie diabetyków w porównaniu z psami zdrowymi, jednak u żadnego ze zwierząt nie przekraczał on górnej granicy normy. Mimo, iż u kotów wcześniej i częściej niż u psów dochodzi do niewydolności nerek w przebiegu cukrzycy, dotąd brak danych na temat badań u kotów z cukrzycą, z wykorzystaniem ultrasonografii dopplerowskiej nerek [Greco 2009, Koenig 2004, Kraus 1997].

## 2. CELE I ZAŁOŻENIA PRACY

Pomimo powszechności ultrasonografii dopplerowskiej nerek u ludzi, przydatność tej metody badawczej nie została jeszcze jasno określona w medycynie weterynaryjnej. W piśmiennictwie dostępne są dane na temat badań przeprowadzonych na małych grupach zwierząt, jako materiale eksperymentalnym, natomiast jako materiał kliniczny traktowane są one w pojedynczych publikacjach. Ponadto dostępne normy dotyczące przepływów naczyniowych u małych zwierząt są pełne rozbieżności, zwłaszcza u kotów. Powyższe fakty stały się inspiracją do badań własnych na pacjentach klinicznych. Nieinwazyjność badania była podstawowym argumentem przemawiającym za przeprowadzeniem badań w dużej grupie zwierząt.

Podstawowym założeniem pracy było wykazanie przydatności badania dopplerowskiego, a w szczególności wskaźnika RI, w ocenie czynnościowej nerek. Przyjęto, że ultrasonograficzna ocena krążenia nerkowego może być cennym, uzupełniającym badania laboratoryjne, wykładnikiem funkcji nerek, zwłaszcza jeśli proces chorobowy występuje jednostronnie lub przebiega bez azotemii.

Długofalowym celem badań jest ocena częstotliwości występowania zaburzeń krążenia nerkowego na wczesnych etapach przewlekłej choroby nerek i w przebiegu nefropatii cukrzycowej. Udowodniono bowiem, że angiotensyna II jest głównym czynnikiem, odpowiedzialnym za progresję przewlekłej niewydolności nerek [Wolf 2005]. Z tego względu, diagnostyka zaburzeń przepływu krwi przez nerki, może okazać się czynnikiem pomocnym w wyborze modelu terapii, ponieważ jej składową często stanowią leki z grupy inhibitorów enzymu konwertazy angiotensyny II.

Ustanowiono następujące cele pracy:

1. Ustalenie górnej granicy prawidłowych wartości wskaźnika oporu RI w tętnicach międzypłatowych nerek u psów i kotów, w oparciu o wyniki uzyskane w grupach zdrowych zwierząt.
2. Charakterystyka oporu naczyniowego u psów i kotów w różnym stadium zaawansowania przewlekłej choroby nerek i ocena przydatności RI jako miary ich czynności.

3. Sprawdzenie klinicznej przydatności RI w diagnostyce odmiedniczkowego zapalenia nerek u psów.
4. Ocena nerkowego oporu naczyniowego przy pomocy ultrasonografii dopplerowskiej u psów i kotów z cukrzycą.

### **3. MATERIAŁY I METODY.**

#### **3.1. PACJENCI.**

Materiał badawczy stanowiły psy i koty skierowane do Pracowni Diagnostyki Obrazowej Katedry i Kliniki Chirurgii Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu w latach 2007-2011. Przebadano 203 zwierzęta (124 psy i 79 kotów), obojga płci, różnych ras i w różnym wieku. Zastosowano podział na cztery grupy kliniczne. Każdą z grup podzielono na dwie podgrupy gatunkowe: p – psy, k - koty.

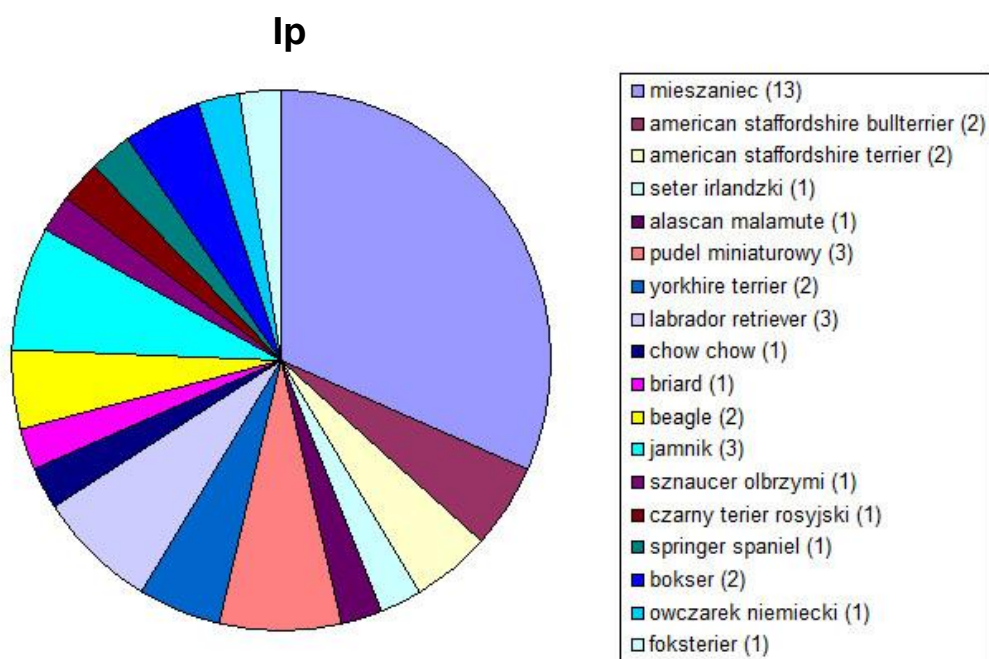
##### **3.1.1 GRUPA I (KONTROLNA).**

Do grupy I zakwalifikowano zwierzęta bez historii oraz objawów chorób układu moczowego. Przyczyną wizyty w Pracowni Diagnostyki Obrazowej pacjentów z grupy I były najczęściej badania profilaktyczne pacjentów geriatrycznych, podejrzenie ciąży, kontrola narządów jamy brzusznej u pacjentów po urazie bez objawów wstrząsu, wnętrostwo, badania przesiewowe w kierunku dysplazji biodrowej i łokciowej, wielotorbielowatości nerek u kotów oraz ultrasonograficzne badania ortopedyczne.

Warunkami wykluczenia z grupy I były: choroby mogące wpływać na wynik pomiaru np. choroby układu krążenia, wątroby, nadczynność kory nadnerczy; przyjmowanie leków z grupy NLPZ i zwierzęta w ciężkim stanie ogólnym lub z wyraźnie widocznymi objawami ogólnymi np. gorączka oraz zwierzęta z chorobą nowotworową. Wykluczano również suki i kotki w ciąży.

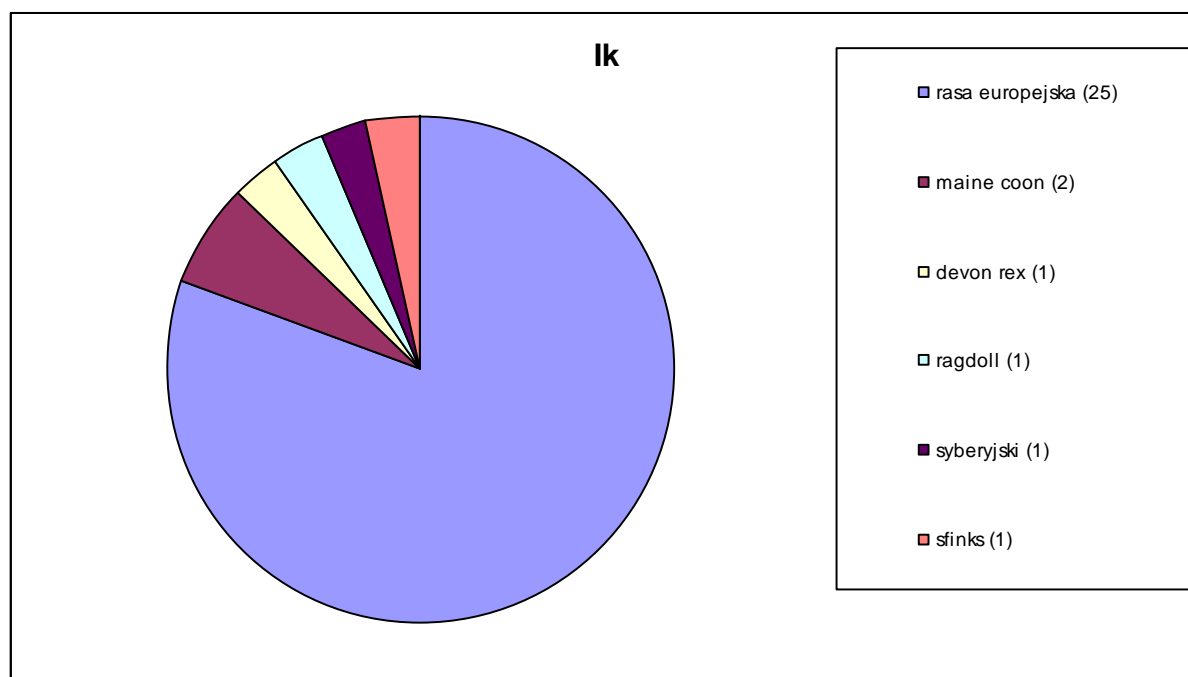
W grupie Ip znalazły się 44 psy, w tym 18 samic i 26 samców [ryc.10 i 11]. Średni wiek grupy to  $6,7 \pm 4,0$  lat (zakres od 10 miesięcy do 14 lat).





Ryc.10. Ilościowy udział poszczególnych ras psów w grupie Ip

Do grupy Ik zaliczono 31 kotów, w tym 16 samców i 15 samic [ryc.12 i 13]. Średni wiek kotów wynosił  $3,6 \pm 2,7$  roku (zakres od 8 miesięcy do 10 lat).



Ryc.11. Wykres kołowy przedstawiający ilość poszczególnych ras kotów w grupie Ik.

### 3.1.2. GRUPA II

Do grupy II włączeni zostali pacjenci z przewlekłą chorobą nerek. Przewlekłą chorobę nerek definiuje się jako uszkodzenie nerek lub obniżenie ich zdolności filtracyjnej, trwające dłużej niż dwa miesiące. Przewlekła choroba nerek u większości pacjentów rozwija się w podobny sposób, niezależnie od czynnika ją wywołującego. Zazwyczaj choroba postępuje nawet po zaprzestaniu działania czynnika ją wywołującego. Rozpoznanie opiera się najczęściej na podstawie badań laboratoryjnych, a w przypadkach, gdy ich wynik jest wątpliwy- na biopsji nerki. W przebiegu przewlekłej choroby nerek zmiany histopatologiczne obejmują włóknienie tkanki śródmiąższowej, stwardnienie kłębuszków i zanik kanalików nerkowych [Eliott 2008, Levey 2003, Wolf 2005]. W celu sprawdzenia przydatności RI jako wskaźnika czynności nerek oraz oceny zaburzeń hemodynamicznych na różnych etapach zaawansowania choroby, zastosowano podział pacjentów na cztery podgrupy ze względu na stopień zaawansowania choroby wg klasyfikacji IRIS (ang. International Renal Interest Society), opierające się głównie na stężeniu kreatyniny w surowicy krwi. Wyróżnia się cztery główne etapy zaawansowania choroby:

#### Stadium I

Pacjenci bez azotemii (poziom kreatyniny u psów  $<125 \mu\text{mol/l}$ , u kotów  $<140 \mu\text{mol/l}$ ), ale z podejrzeniem przewlekłej choroby nerek z powodu występowania jednego lub kilku z poniższych warunków:

- braku zdolności do zagęszczania moczu
- występowania białkomoczu pochodzenia nerkowego
- nieprawidłowa wielkość, kształt lub struktura nerek potwierdzona badaniem ultrasonograficznym
- Postępujący wzrost poziomu kreatyniny w kolejnych badaniach

#### Stadium II

Odpowiada łagodnej azotemii nerkowej (poziom kreatyniny u psów  $125-179 \mu\text{mol/l}$ , u kotów  $140-249 \mu\text{mol/l}$ ) przy braku lub słabo wyrażonych objawach klinicznych.

#### Stadium III

Pacjentów z azotemią nerkową (psy  $180-439 \mu\text{mol/l}$ , koty  $250-439 \mu\text{mol/l}$ ).

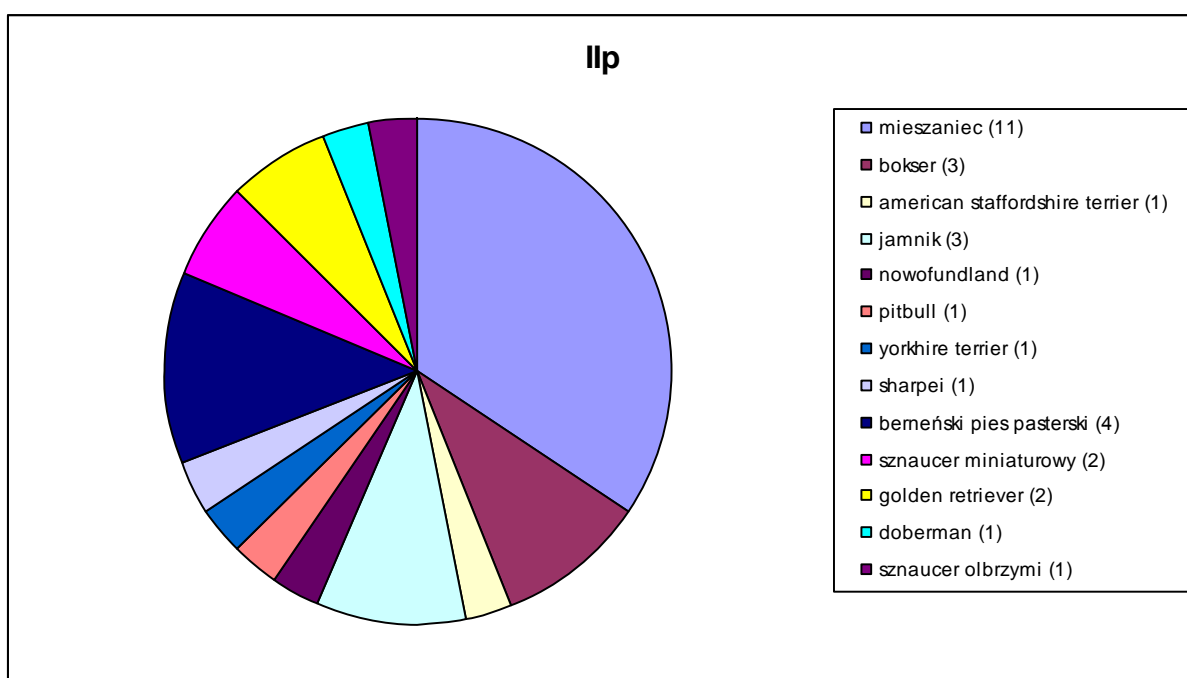
#### Stadium IV

Rozpoznaje się u zwierząt z ciężką azotemią (psy i koty  $>440 \mu\text{mol/l}$ ), której zazwyczaj towarzyszy mocznica i ciężkie objawy kliniczne niewydolności nerek.

		I		II		III		IV	
		P	K	P	K	P	K	P	K
Kreatynina	[ $\mu\text{mol/L}$ ]	<125	<140	125-180	140-250	181-440	251-440	>440	>440
	[mg/dL]	<1,4	<1,6	1,4-2,0	1,6-2,8	2,1-5,0	2,9-5,0	>5,0	>5,0

Tabela 1. Etapy zaawansowania przewlekłej choroby nerek wg IRIS – podział na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, P - psy, K – koty).

W podgrupie IIp znalazły się 32 psy (12 samic i 20 samców) [ryc.14]. Średni wiek zwierząt w grupie to  $8,4 \pm 4,5$  lat (zakres od 6 miesięcy do 16 lat). Średni poziom kreatyniny w surowicy krwi u pacjentów w grupie IIp wynosił  $515 \pm 413 \mu\text{mol/L}$ .



Ryc. 12. Ilość osobników poszczególnych ras w grupie IIp.

Grupa IIp	I (IIp1)	II (IIp2)	III (IIp3)	IV (IIp4)
N	7	6	7	12

Tabela 2. Ilość psów w poszczególnych podgrupach grupy IIp w zależności od stadium zaawansowania przewlekłej niewydolności nerek wg IRIS.

Do grupy II k zaliczono 31 kotów (13 samic i 18samców), w tym 25 rasy europejskiej, 5 rasy perskiej oraz 1 ragdoll. Średni wiek zwierząt w grupie to  $7,6 \pm 3,8$  (zakres 1 – 15 lat) [ryc.15]. Średni poziom kreatyniny u pacjentów w grupie wynosił  $459 \pm 229 \mu\text{mol/L}$ .

Grupa IIk	I (IIk1)	II (IIk2)	III (IIk3)	IV (IIk4)
N	7	6	6	12

Tabela 3. Liczba kotów w podgrupie IIk, w zależności od stadium przewlekłej niewydolności nerek wg IRIS.

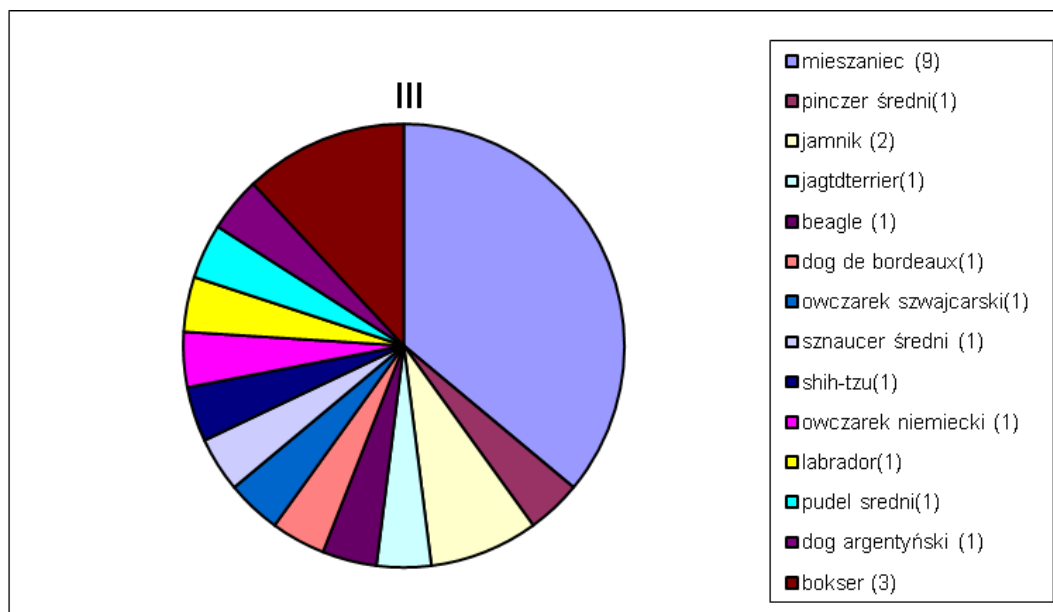
### 3.1.3. GRUPA III

Do grupy III zaliczono psy z infekcją górnych dróg moczowych, trwającą nie dłużej niż cztery tygodnie, diagnozowaną na podstawie badania moczu, krwi, badania klinicznego oraz ultrasonograficznego [Elliot 2010, Goldstein 2010, Temizsoylu 2006, Wingfield 2003]. Podstawą kwalifikacji do grupy była potwierdzona, przede wszystkim mikroskopowym badaniem moczu, infekcja dróg moczowych (ropomocz i bakteriomocz w badaniu osadu moczu, wynik  $>10^5$  jtk w badaniu mikrobiologicznym). Podejrzenie infekcji górnych dróg moczowych poparte było występowaniem jednego lub więcej z poniższych objawów:

- Gorączka
- Bolesność okolicy nerek
- Obniżony ciężar właściwy moczu
- Obecność wałeczków z krwinek białych w moczu
- Leukocytoza w krwi obwodowej
- Azotemia

- Ultrasonograficzne cechy odmiedniczkowego zapalenia nerek tj.: poszerzenie miedniczek nerkowych (zwłaszcza asymetryczne) i/lub początkowego odcinka moczowodu, zatarcie granicy korowo-rdzennej, ogniska w warstwie korowej lub granicznej.

W grupie III znalazło się 29 psów, w tym 11 samic i 18 samców [ryc.16]. Średni wiek grupy to  $5,8 \pm 4,4$  lat (zakres od 5 miesięcy do 15 lat). Rasy reprezentujące grupę III przedstawia ryc.18. U 9 psów (31%) stwierdzono azotemię (poziom kreatyniny  $>125 \mu\text{mol/L}$ ), natomiast u 20 (68%) poziom kreatyniny mieścił się w normie, jednak wykazano u nich podejrzenie odmiedniczkowego zapalenia nerek na podstawie innych, wymienionych wyżej objawów. Wśród patogenów wywołujących infekcję dróg moczowych u badanych psów występowały takie drobnoustroje jak *Escherichia coli* (63%), *Staphylococcus intermedius* (18%), *Pseudomonas aeruginosa* (9%) oraz *Proteus spp.* (9%).

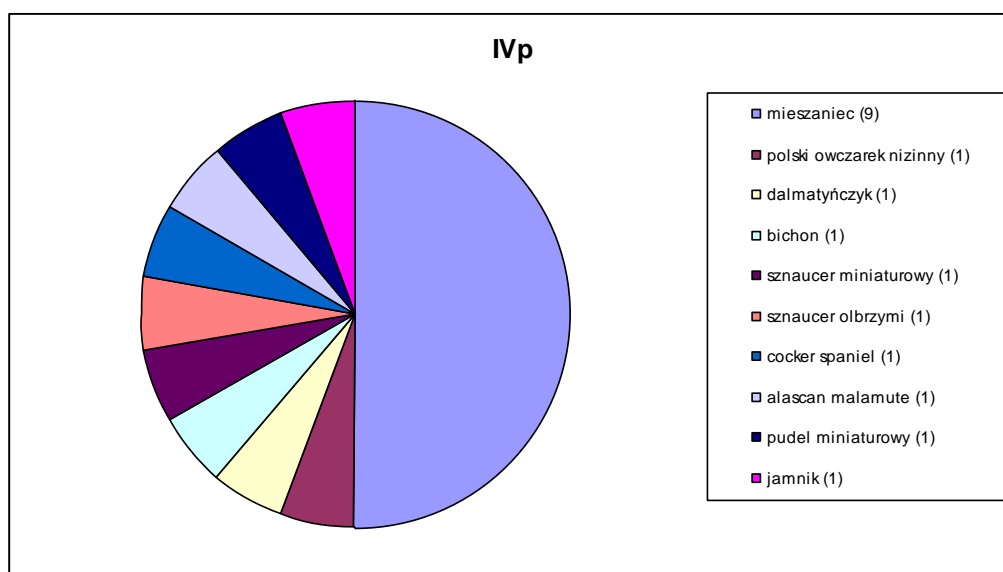


Ryc. 13. Ilość psów poszczególnych ras w grupie III.

### 3.1.4. GRUPA IV

Do grupy IV zostały włączone zwierzęta z cukrzycą rozpoznaną na podstawie objawów klinicznych i utrzymującej się na czczo hiperglikemii i glukozurii. U wszystkich zwierząt wykonano pełne badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, ze szczególnym uwzględnieniem nadnerczy dla wykluczenia zwierząt z nadczynnością kory nadnerczy.

W grupie IVp znalazło się 18 psów (6 psów i 12 suk) [ryc. 17]. Średni wiek grupy to  $10,3 \pm 2,4$  lat (zakres od 6 do 15 lat). Średni czas trwania cukrzycy wynosi  $17,2 \pm 23,7$  miesięcy (od 1-72 miesięcy).



Ryc. 14. Ilościowy udział psów różnych ras w grupie IVp.

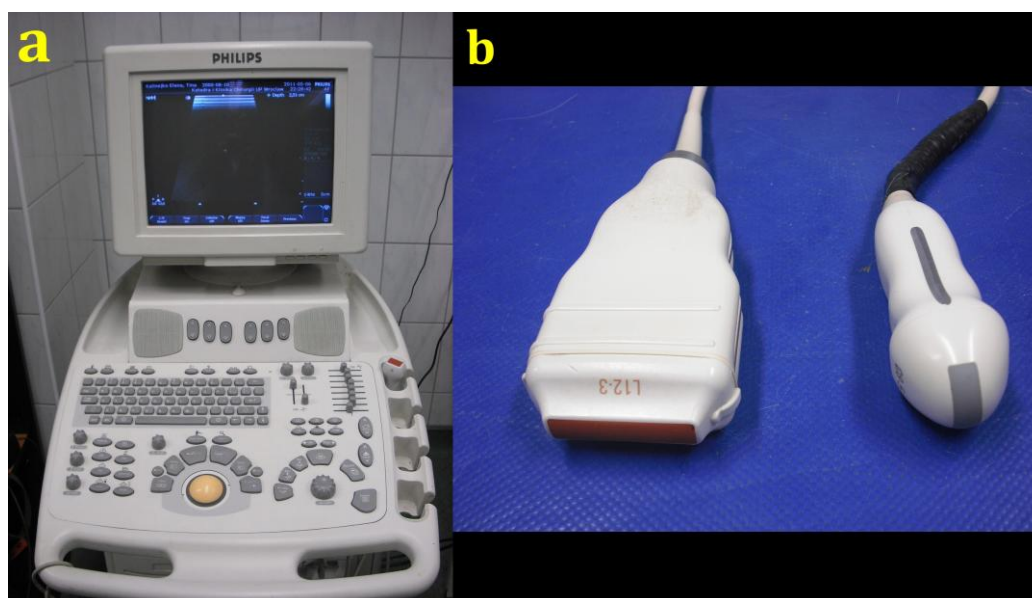
Do grupy IV k zakwalifikowano 16 kotów (10 samców i 6 samic), w tym 15 rasy europejskiej i 1 domowy kot długowłosy [ryc.18]. Średni wiek grupy wynosi  $10,6 \pm 3,3$  lat (zakres od 5-16 lat). Średni czas trwania cukrzycy to  $2,1 \pm 11,0$  miesięcy (zakres od 1 do 36 miesięcy).

	<b>Ip</b>	<b>Ik</b>	<b>Iip</b>	<b>Iik</b>	<b>III</b>	<b>IVp</b>	<b>IVk</b>
<b>N</b>	44	31	32	31	26	18	16
<b>wiek</b>	6,7±4,0	3,6±2,7	7,7±4,4	8,5±4,5	5,8±4,4	10,2±2,4	10,6±3,3
<b>Płeć (M/Ż)</b>	26/18	16/15	20/12	18/13	15/11	6/12	10/6

Tabela 4. Charakterystyka grup badanych zwierząt; n-liczba zwierząt w grupie, M-płeć męska, Ż-płeć żeńska

### 3.2. TECHNIKA BADANIA I SPRZĘT.

Wszystkie badania zostały przeprowadzone przy pomocy aparatu ultrasonograficznego Philips En Visor C, w Katedrze i Klinice Chirurgii Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu. Wykorzystano głowicę typu microconvex o zmiennym zakresie częstotliwości 5-8MHz oraz liniową o częstotliwościach 3-12MHz.



Ryc. 15. Sprzęt do badań ultrasonograficznych: a- aparat Philips En Visor C, b- głowica liniowa i microconvex

Wszyscy pacjenci byli badani na czczo, w ułożeniu prawobocznym i grzbietowym, po uprzednim wystrzyżeniu sierści maszynką w okolicy podbrzusza i na bokach ciała. Skórę pokrywano żelem do badań ultrasonograficznych. Wszystkie zwierzęta zostały zbadane bez uspokajania farmakologicznego, ze względu na ich oddziaływanie na przepływ krwi w naczyniach nerkowych [Rivers 1997, Novellas 2007].



Ryc. 16. Ułożenie pacjenta do badania ultrasonograficznego nerek: a- w pozycji bocznej, b i c- w pozycji grzbietowej.

Nerki badano przykładając sondę w płaszczyźnie grzbietowej, podłużnej i poprzecznej. Pierwszy etap badania polegał na uwidocznieniu nerek w prezentacji typu B, gdzie poddawano ocenie:

- wielkość
- kształt
- echogeniczność
- strukturę nerek
- stosunek grubości warstwy korowej i rdzennej
- układ wyprowadzający mocz (miedniczki nerkowe i moczowody)

Następnie każdą z nerek badano za pomocą metody duplex dopler, będącej połączeniem dwóch metod doplera fali pulsacyjnej: kolorowego i spektralnego. Skalę koloru obniżano tak, aby wykrywać możliwie najmniejsze prędkości przepływu, bez zjawiska aliasingu. Parametry wzmocnienia doplerowskiego zostały dopasowane tak, aby wypełnić kolorem badane naczynie, nie powodując „szumów”. Po uruchomieniu opcji fali pulsacyjnej, wiązkę ultradźwięków kierowano równolegle do przebiegu naczynia, a gdy to nie było możliwe korygowano kąt doplerowski. Bramkę próbkującą ustawiano w tętnicach międzypłatowych nerek, w przynajmniej trzech różnych miejscach (koniec doczaszkowy, doogonowy i na



wysokości zatoki nerki), dokonując od trzech do sześciu pomiarów w każdej nerce. Na obrazie widma doplerowskiego zaznaczano prędkość szczytowo-skurczową (PSV) oraz końcowo-rozkurczową (EDV), co pozwalało na wykonanie automatycznych obliczeń RI, na podstawie wzoru Pourcelota.

### 3.3. OBLICZENIA I STATYSTYKA.

Wynik RI dla każdego pacjenta stanowiła średnia arytmetyczna ze wszystkich przeprowadzonych pomiarów (minimum trzech w każdej nerce). Ponadto u każdego pacjenta wykonano odrębne obliczenia dla nerki lewej i prawej.

Dla wszystkich parametrów obliczono średnią arytmetyczną ( $\bar{x}$ ) i odchylenie standardowe (SD) oraz wyznaczano medianę (Me), minimum (min.) oraz maksimum (max.). Normalność rozkładu zmiennych mierzalnych przeprowadzono za pomocą oceny histogramu oraz testów Shapiro-Wilka oraz Kołmogorowa-Smirnowa z poprawką Lillieforse'a. Jednorodność wariancji porównywanych grup oceniano przy pomocy testu F, testu Levene'a i Forsythe'a-Brown'a. Istotność różnic wartości średnich w dwóch porównywanych grupach o rozkładzie normalnym i o jednorodnych wariancjach sprawdzono za pomocą testu *t*-Studenta dla prób niezależnych, natomiast w przypadku nie spełnienia założenia o jednorodności wariancji – testem Cochran'a i Coxa. Grupy o rozkładzie zmiennych różnym od normalnego porównywano za pomocą nieparametrycznego testu U-Manna Whitney'a. Dla porównania wartości średnich większej ilości grup użyto testu wariancji wieloczynnikowej ANOVA (w przypadku danych o rozkładzie normalnym i przy założeniu o jednorodności wariancji) lub Kruskalla-Wallis'a (w grupach o rozkładzie różnym od normalnego). Za górną granicę poziomu istotności różnic przyjęto wartość  $p=0,05$ .

Do oceny siły korelacji wyznaczano współczynnik korelacji liniowej Pearsona - *r*. Górne zakresy wartości prawidłowych RI oraz  $\Delta$ RI wyznaczano w oparciu o poniższy wzór:

$\bar{x} + 2xSD$  [Petrie&Watson 2006, Novellas 2007].

Wszystkie obliczenia wykonano przy pomocy programu STATISTICA 8.0 oraz arkusza kalkulacyjnego EXCEL.

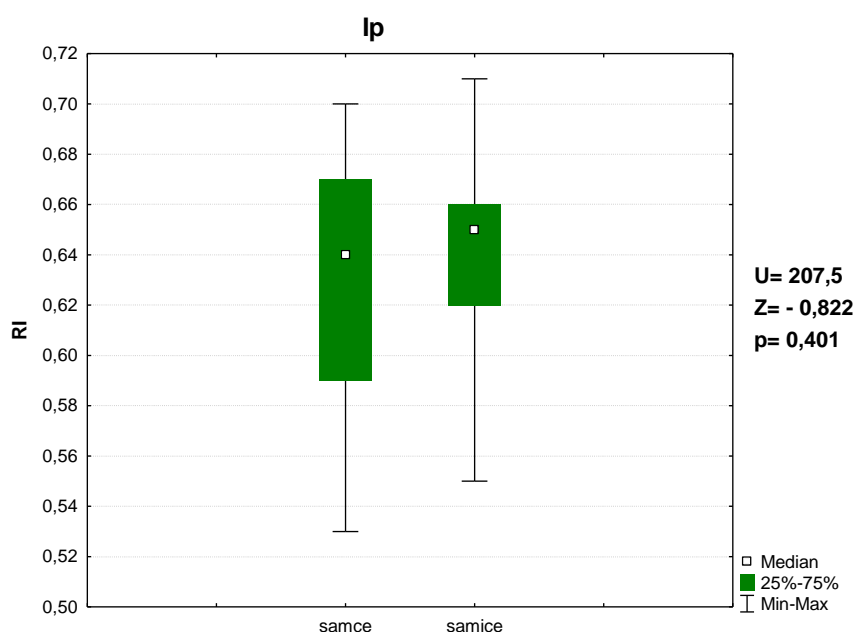
## 4. WYNIKI BADAŃ

### 4.1. WYNIKI POMIARÓW RI W GRUPIE KONTROLNEJ.

#### 4.1.1. GRUPA Ip.

W grupie psów zdrowych nie odnotowano odchyłeń w dwuwymiarowym badaniu ultrasonograficznym, takich jak: zmiany w położeniu, kształcie, echogeniczności lub strukturze nerek. U 14 psów (32%) zaobserwowano objaw rąbka rdzeniowego, czyli echogeniczną obwódkę w warstwie rdzennej, równoległą do warstwy granicznej w różnym nasileniu. Spotykany jest on zarówno w przebiegu niektórych chorób mięsnych, takich jak ostra martwica kanalików nerkowych, ziarniniakowo-ropne zapalenie naczyń krwionośnych w przebiegu zakaźnego zapalenia otrzewnej kotów, leptospiroza, kamicy nerkowej, jak i u zdrowych psów i kotów (Penninck 2008). Fala widma doplerowskiego tętnic międzypłatowych u wszystkich zwierząt przedstawiała przepływ jednokierunkowy, niskooporowy, z obecnością podwójnego załamka skurczowego.

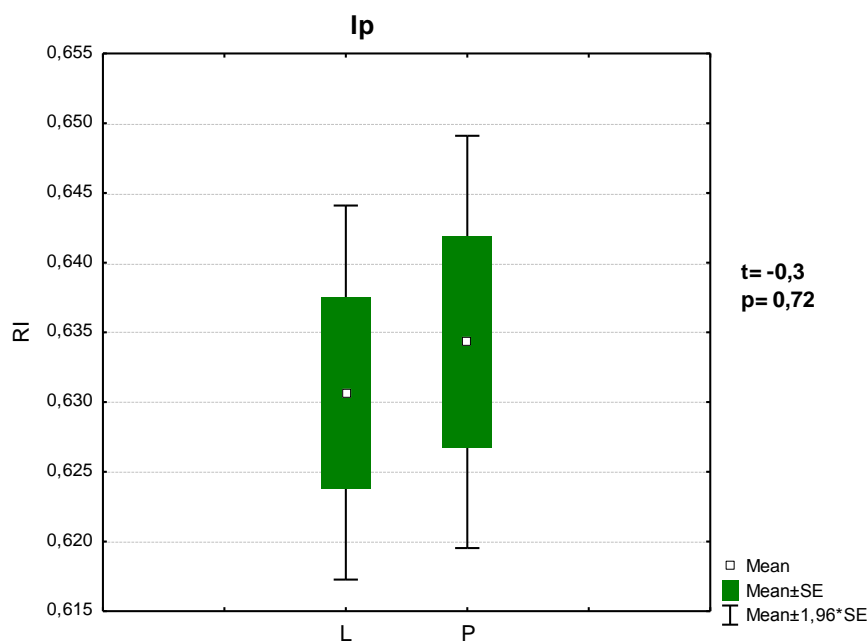
Średnia wartość RI dla obydwu nerek ze wszystkich pomiarów wynosi **0,63±0,04 (Me=0,65, min=0,53, max=0,71)**. Nie wykazano różnic między średnią wartością RI u samców i u samic (ryc. 17).



Ryc. 17. Porównanie wartości RI u zdrowych psów i suk oraz wynik testu U-Manna Whitney'a.

Na podstawie wzoru podanego w rozdziale 3.3 górna granica normy wskaźnika RI dla zdrowych psów wynosi 0,71. U trzech (6%) zdrowych psów wartość RI przekraczała górną granicę wyznaczonej normy w co najmniej jednej nerce.

Wynik pomiaru RI dla nerki lewej w grupie psów zdrowych wynosi  $0,63 \pm 0,04$ , podczas gdy pomiary wyliczone dla nerki prawej przedstawiały się podobnie  $0,63 \pm 0,05$  (ryc. 18).

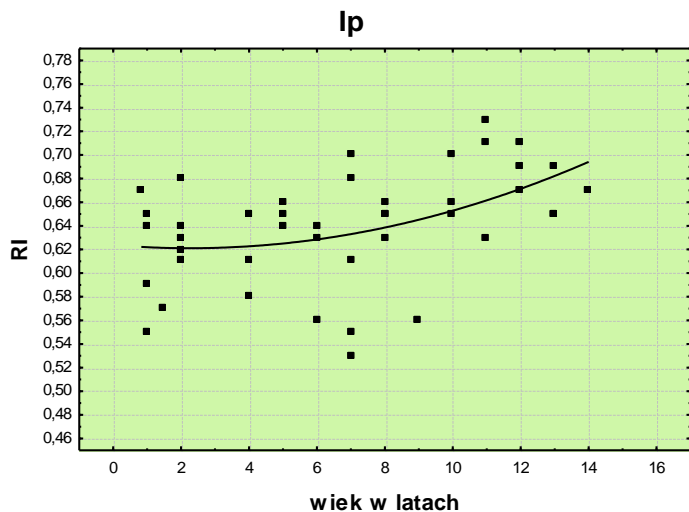


Ryc. 18. Średnie wartości RI w nerce lewej i prawej u zdrowych psów oraz wynik testu t.

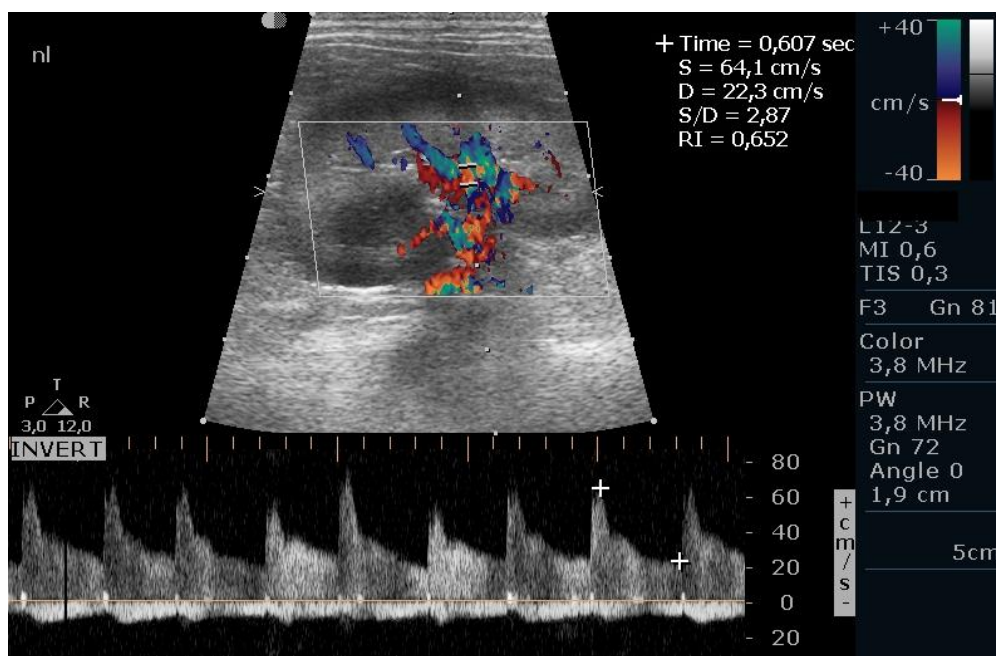
Różnica RI ( $\Delta$ RI) między nerką prawą i lewą w grupie Ip wynosi średnio  $0,02 \pm 0,01$ .

Nie wykazano istotnej zależności pomiędzy RI a masą ciała u zdrowych psów ( $p > 0,05$ ). Po zastosowaniu podziału na rasy małe (0-10kg), średnie (10-30kg) i duże (>30kg) i porównaniu wartości RI za pomocą nieparametrycznego testu wariancji wieloczynnikowej ANOVA Kruskalla-Wallisa nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami ( $F = 3,02$ ,  $p = 0,22$ ).

Średni wiek grupy Ip wynosi  $6,6 \pm 4,0$  lat (min=0,8, max=14). Rycina przedstawia dodatnią korelację nieliniową między wartością RI a wiekiem psa ( $r = 0,44$ ,  $p < 0,01$ ) [ryc. 19].



Ryc. 19. Korelacja między średnim RI w obu nerkach a wiekiem psów zdrowych.



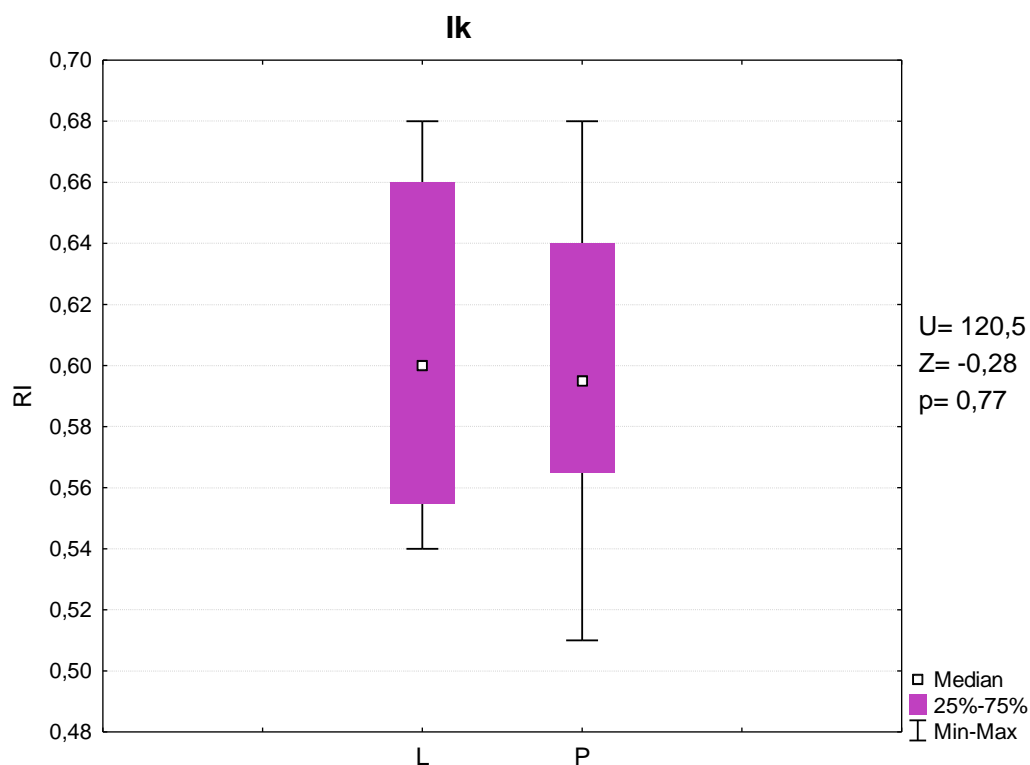
Ryc. 20. Prawidłowe widmo przepływu krwi przez tętnicę międzypłatową w nerce zdrowego psa (tryb Duplex Doppler).

#### 4.1.2. GRUPA Ik.

U wszystkich badanych zdrowych kotów (n=31) nie zanotowano zmian położenia, wielkości, ani kształtu nerek. U 8 kotów (25%) obserwowano podwyższenie echogeniczności warstwy korowej, ale zmiana ta nie jest uważana u tego gatunku zwierząt za patologiczną [Elliott 2010]. U 2 kotów (6%) zaobserwowano objaw rąbka rdzeniowego. Spektrum doplerowskie było jednokierunkowe, niskooporowe, jednak u 5 kotów (16%) nie był widoczny załamek wczesno skurczowy, ani dodatkowy załamek skurczowy.

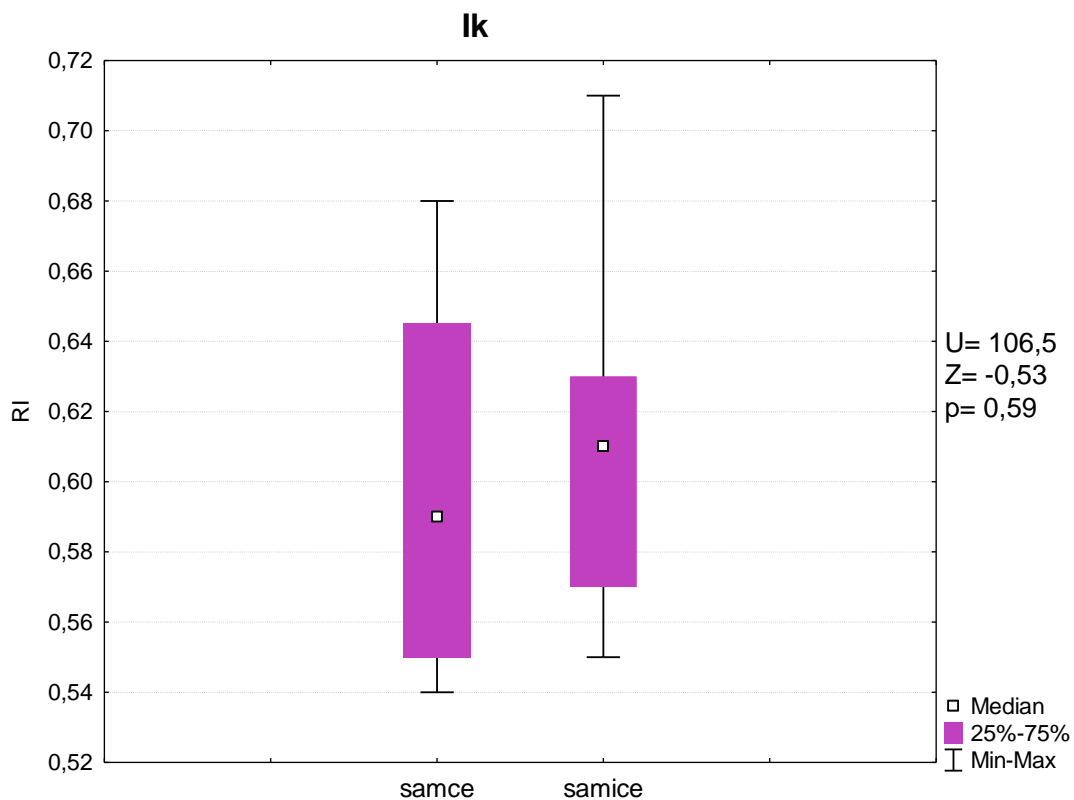
Średnia wartość RI w grupie zdrowych kotów wynosiła  $0,6 \pm 0,04$ , a górna granica normy została wyznaczona na poziomie **0,68**. U jednego zwierzęcia (3%) średnia wartość RI przekraczała granicę 0,68.

Różnica średniej wartości RI między nerką prawą i lewą nie była statystycznie istotna - dla nerki lewej  $Me=0,6$  (min.=0,54, max.=0,68), dla nerki prawej  $Me= 0,59$  (min.=0,51, max.=0,59) [ryc.21].

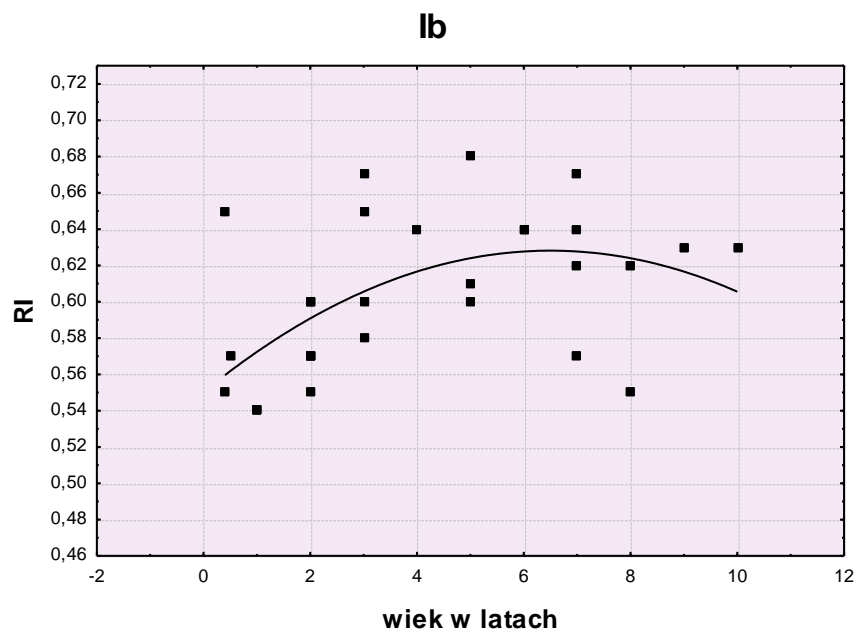


Ryc. 21. Porównanie wartości RI zdrowych kotów dla nerki lewej i prawej oraz wynik testu U-Manna Whitney'a.

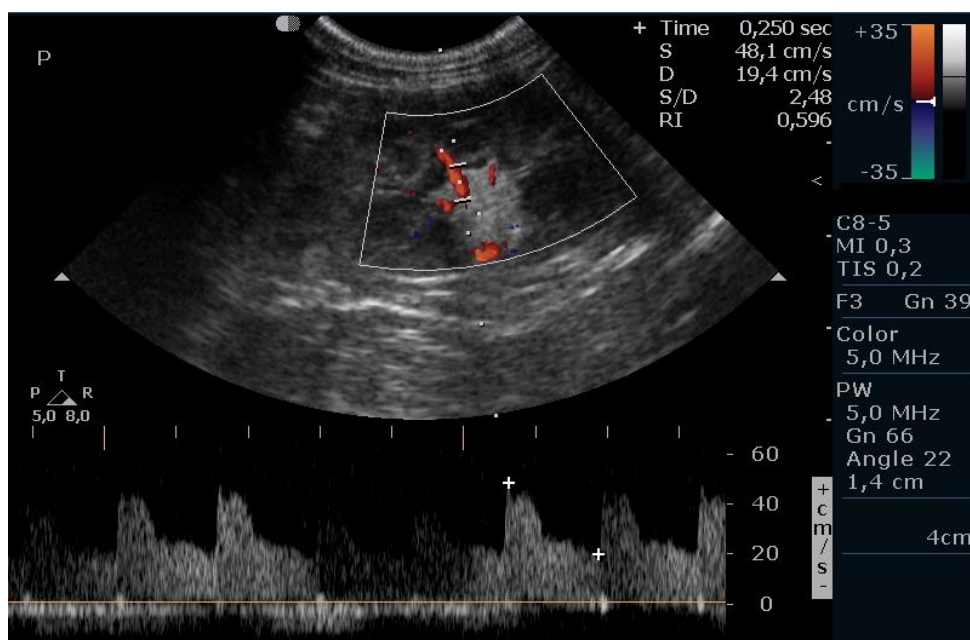
Średnia różnica w wynikach RI dla nerki prawej i lewej ( $\Delta RI$ ) w grupie Ik wynosi  $0,03 \pm 0,02$ . Nie wykazano różnic w wartości RI między samcami a samicami: Me odpowiednio 0,59 (min.=54, max.=0,68) i 0,61 (min.=0,55, max.=0,71) [ryc. 22].



Ryc. 22. Wykres ramka-wąsy przedstawiający wartości RI u samców i samic grupy Ik.



Ryc. 23. Rycina przedstawia dodatnią korelację między wiekiem a wartością RI u zdrowych kotów ( $r=0,47$ ,  $p<0,01$ ).



Ryc. 24. Prawidłowe widmo przepływu w tętnicy międzypłatowej u kota z grupy Ik.

## 4.2. WYNIKI POMIARÓW W GRUPIE ZWIERZĄT CHORYCH.

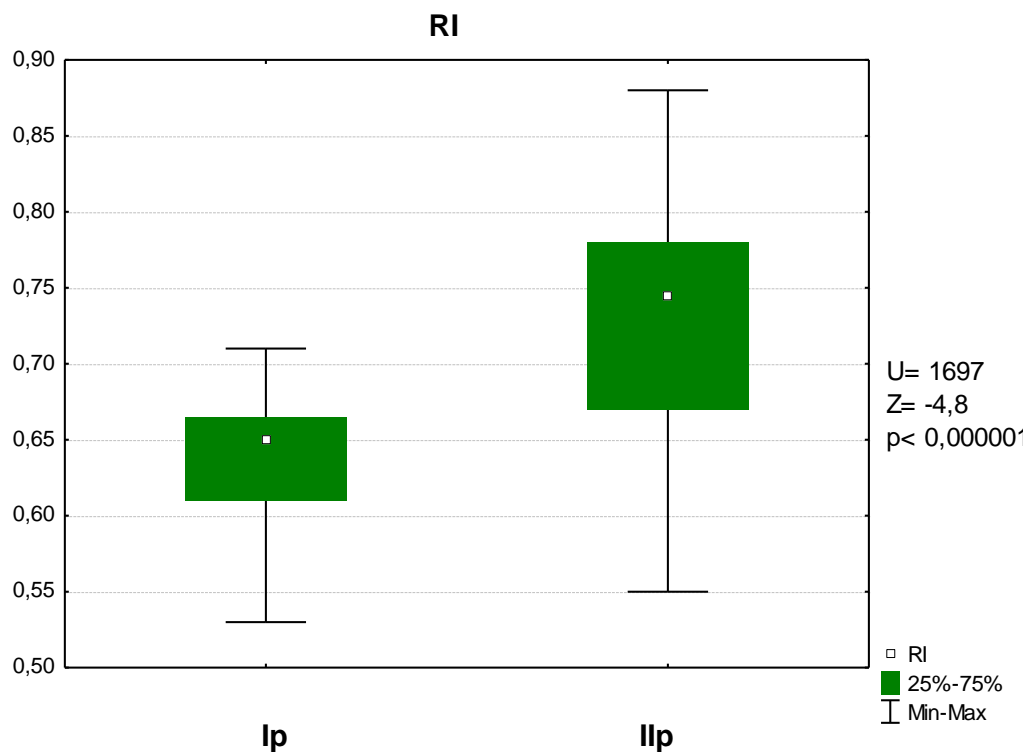
### 4.2.1. GRUPA IIp

W badaniu dwuwymiarowym obraz nerek był prawidłowy (21%) lub wykazywał szereg zmian w ich wielkości (21%), grubości warstwy korowej (15%), echogeniczności (60%) oraz strukturze, w postaci zatarcia warstwy granicznej (37%), występowania mineralizacji mięszu lub układu miedniczkowego (9%) albo jego poszerzenie (18%). U dwóch psów (6%) zaobserwowano tzw. nerkę „terminalną”.

U 5 psów z grupy IIp (15%) w obrazie widma doplerowskiego występował pojedynczy załamek skurczowy.

W grupie IIp wartość RI między nerką lewą i prawą nie różniła się istotnie ( $p > 0,05$ ), jednak u 4 psów (12%)  $\Delta RI$  przekroczyło obliczoną w oparciu o wyniki uzyskane w grupie Ip granicę 0,04. Średnia wartość wskaźnika oporu (RI) w całej grupie IIp, bez uwzględnienia podziału

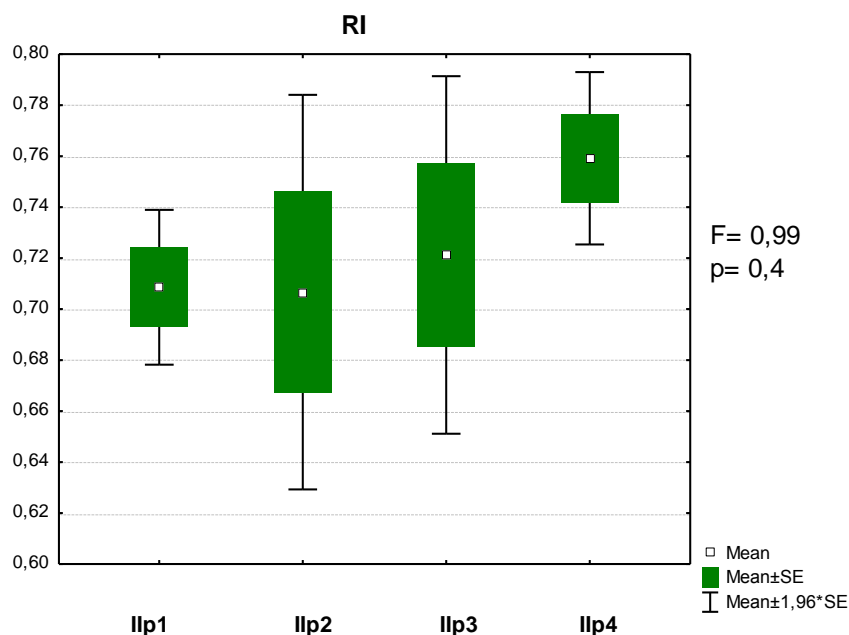
na podgrupy, wynosi  $0,72 \pm 0,07$  ( $Me=0,74$ ,  $min=0,55$ ,  $max=0,88$ ), czyli istotnie więcej w porównaniu z grupą psów zdrowych ( $p < 0,001$ ) [ryc.25].



Ryc. 25. Wykres ramka-wąsy ilustrujący różnicę wartości RI między grupą Ip i IIp oraz wynik testu U-Manna Whitneya.

Średnie wartości RI w podgrupach IIp1-IIp4 wykazywały wyższe średnie wartości RI w porównaniu z grupą psów zdrowych, jednak nie różniły się istotnie między sobą, co sprawdzono za pomocą testu jednoczynnikowej analizy wariancji ANOVA [ryc.26].





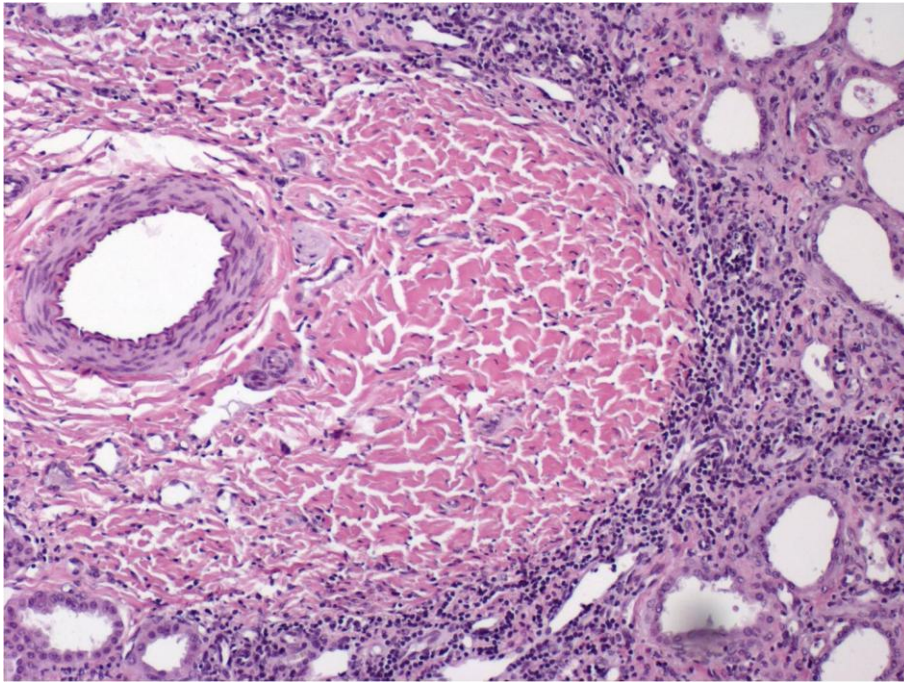
Ryc. 26. Wykres przedstawiający średnie wartości RI oraz odchylenie standardowe w grupie psów zdrowych oraz dotkniętych PChN z podziałem na podgrupy oraz wynik testu ANOVA dla podgrup IIp1-IIp4.

	IIp1	IIp2	IIp3	IIp4
<b>śr±SD</b>	0,7±0,04	0,7±0,09	0,72±0,1	0,75±0,05
<b>Min</b>	0,66	0,55	0,57	0,67
<b>max</b>	0,75	0,81	0,88	0,85
<b>N(%) psów z RI&gt;0,71</b>	4 (57)	3 (50)	4 (50)	9 (75)

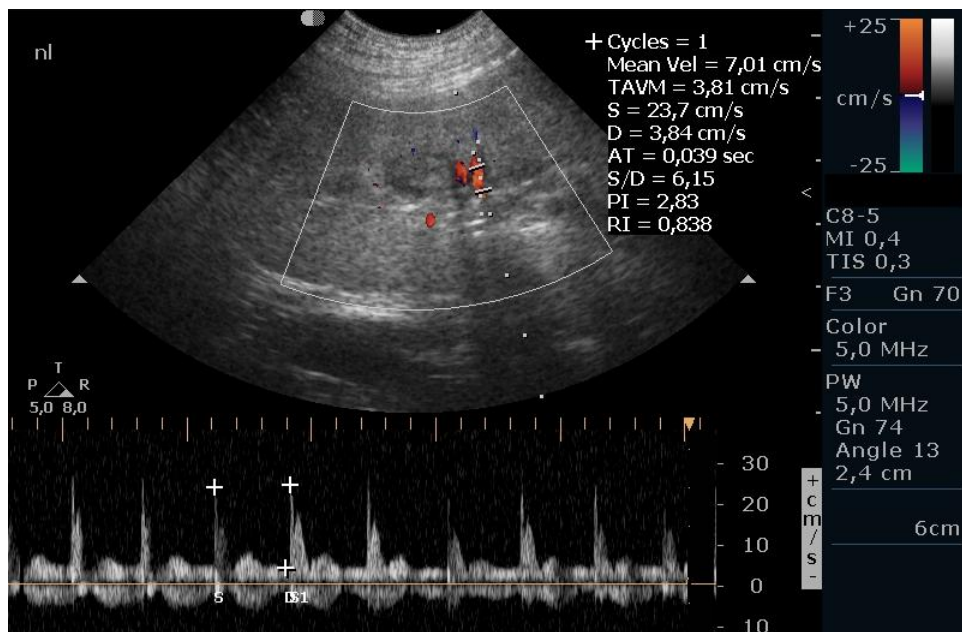
Tabela 5. Średnia i odchylenie standardowe, minimum i maksimum wartości RI oraz liczba psów i procentowy udział psów w podgrupie, u których RI przekraczało 0,71 w różnych stopniach zaawansowania PChN wg.IRIS.

W grupie IIp nie stwierdzono związku między wartością RI a wiekiem pacjenta ( $r=0,03$ ,  $p<0,05$ ). Stwierdzono słabą, dodatnią zależność ( $r=0,27$ ,  $p<0,05$ ) pomiędzy RI a średnim poziomem kreatyniny u psów w grupie IIp ( $515\pm 413\mu\text{mol/l}$ , min  $48\mu\text{mol/l}$ , max  $1632\mu\text{mol/l}$ ).

W grupie psów z przewlekłą chorobą nerek wykazano słabą zależność ujemną ( $r = -0,15$ ,  $p < 0,05$ ) między liczbą erytrocytów [T/l] a wartością RI. Średnie wartości RI u pacjentów z anemią ( $rbc < 5,4$  T/l,  $Ht < 0,35\%$ ) wykazywały wyższą wartość ( $0,75 \pm 0,06$ ) niż u psów bez niej ( $0,71 \pm 0,03$ ), jednak różnica między grupami okazała się nieistotna statystycznie ( $p = 0,11$ ).



Ryc. 27. Preparat histologiczny nerki psa z grupy IIp4, z przewlekłym śródmiąższowym zapaleniem nerek. Widoczny naciek komórkowy oraz włóknie przestrzeni okołonaczyniowej. Zdjęcie wykonano w Zakładzie Patomorfologii i Weterynarii Sądowej (Katedra Patologii UP we Wrocławiu), fot. dr hab. M. Nowak.



Ryc. 28. Widmo przepływu krwi w tętnicy międzypłatowej u psa z grupy IIp4. Znacząco podwyższony wskaźnik RI (0,83).

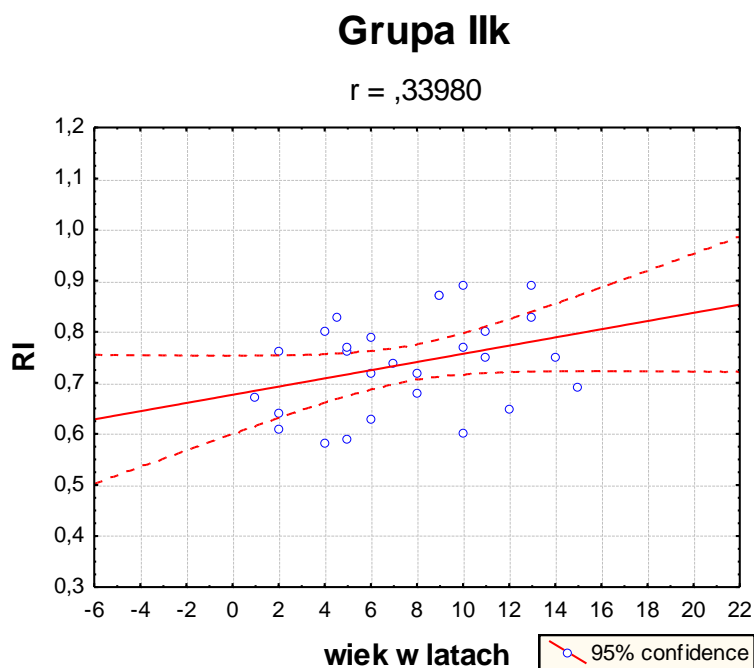
#### 4.2.2. GRUPA IIIk.

W badaniu dwuwymiarowym obraz nerek był prawidłowy (16% osobników) lub odbiegał od normy w rozmaitych aspektach badania, począwszy od wielkości (19%), poprzez zmianę grubości warstwy korowej (12%), echogeniczności (45%) oraz struktury nerek, w tym zatarcie warstwy granicznej (31%), występowanie torbieli (16%), ognisk zawałowych (3%), mineralizacji w układzie miedniczkowym (6%), poszerzenia miedniczki nerkowej (9%).

U 10 kotów (31%) w obrazie widma nie występował załamek wczesno-skurczowy ani załamek skurczowy dodatkowy.

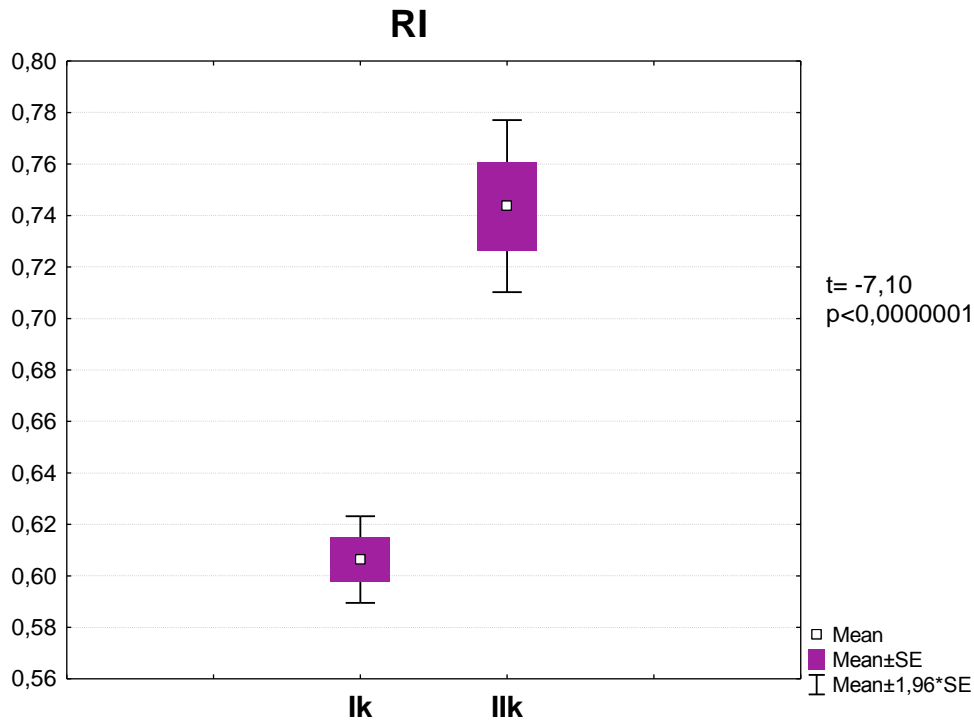
U 4 kotów (12%) wartość  $\Delta RI$  przekraczała granicę wyznaczoną na podstawie grupy kontrolnej (0,07).

Średni wiek grupy wynosił  $7,6 \pm 3,8$  (min=1, max=15 lat), a jego wartość wykazywała dodatnią korelację ze wskaźnikiem RI podobnie jak u kotów zdrowych ( $r=0,34$ ,  $p<0,05$ ) [ryc.29].



Ryc.29. Diagram korelacyjny przedstawiający zależność między RI a wiekiem u kotów z PChN.

Wynik średniej wartości RI obliczonej dla grupy IIk potraktowanej jako całość wynosił  $0,74 \pm 0,09$  – istotnie więcej niż w grupie kontrolnej ( $p < 0,0000001$ ) [ryc. 30].

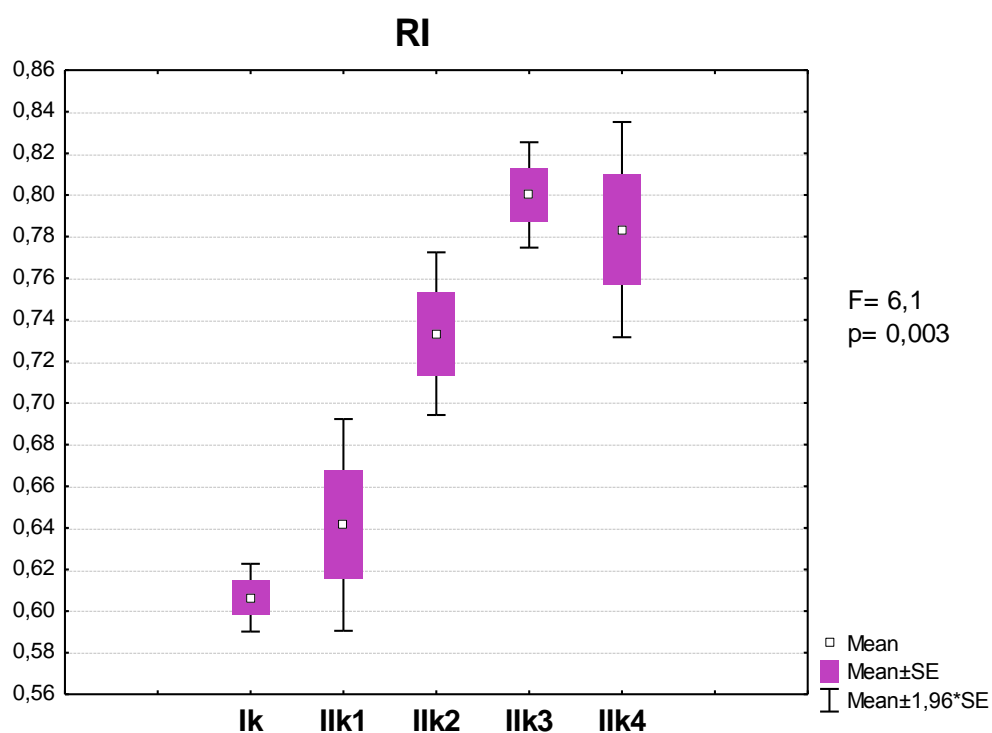


Ryc. 30. Wykres ramka-wąsy przedstawiający porównanie średniego RI w grupie kotów zdrowych i chorych na PChN.

W kolejnych podgrupach zgodnie z podziałem na stadium zaawansowania PChN, średnia wartość RI rosła wraz z etapem zaawansowania choroby [tab.6], wykazując istotne statystycznie zróżnicowanie średnich wartości RI w podgrupach, co udowodniono testem jednoczynnikowej wariancji ANOVA [ryc. 31].

		IIk1	IIk2	IIk3	IIk4
RI	śr±SD	0,64±0,06	0,73±0,04	0,8±0,02	0,78±0,09
	min	0,58	0,65	0,77	0,63
	max	0,77	0,8	0,83	0,89
N (%) kotów z RI>0,68		2 (28)	5 (83)	6 (100)	9 (75)

Tab.6. Średnie wartości RI w czterech podgrupach reprezentujących kolejne stadia zaawansowania PChN u badanych kotów.



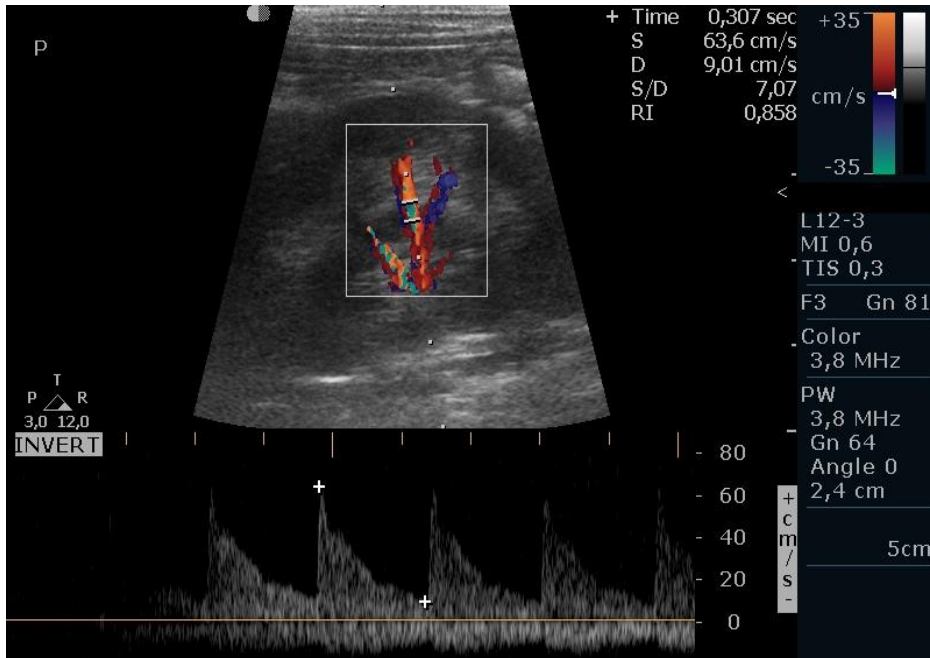
Ryc. 31. Zestawienie średnich wartości RI u kotów w czterech stadiach zaawansowania PChN, w porównaniu z grupą kontrolną oraz wynik testu ANOVA dla podgrup IIk1-IIk4.

	<b>IIk1 - M=,64143</b>	<b>IIk2 - M=,73333</b>	<b>IIk3 - M=,80000</b>	<b>IIk4 - M=,78273</b>
<b>IIk1</b>		0,172471	<b>0,029545</b>	<b>0,008614</b>
<b>IIk2</b>	0,172471		0,595296	0,666250
<b>IIk3</b>	<b>0,029545</b>	0,595296		0,987706
<b>IIk4</b>	<b>0,008614</b>	0,666250	0,987706	

Tabela 7. Wyniki porównania par średnich w podgrupach IIk1-IIk4 za pomocą testu Tukeya dla grup o nierównej liczebności.

U kotów z niewydolnością nerek korelacja między wartością RI a poziomem kreatyniny w surowicy krwi wykazuje wartość dodatnią ( $r=0,27$ ,  $p<0,05$ ).

Wykazano bardzo słabą, ujemną korelację ( $r = -0,05$ ,  $p < 0,05$ ) między liczbą erytrocytów w krwi a wartością RI. Porównanie średniej wartości RI u zwierząt z anemią ( $RBC < 5T/l$ ,  $Ht < 0,26\%$ ) i bez niej, nie wykazało statystycznie istotnej różnicy (odpowiednio  $0,78 \pm 0,04$  i  $0,72 \pm 0,09$ ,  $p = 0,17$ ).



Ryc.32. Widmo przepływu u kota z grupy IIk3. Znacząco podwyższony wskaźnik RI (0,85).

#### 4.2.3. GRUPA III.

Wśród nieprawidłowości odnotowanych w badaniu dwumiarowym w grupie III najczęstszymi były: poszerzenie miedniczki lub miedniczek nerkowych i niekiedy bliższej części moczowodu/ów, zatarcie warstwy granicznej, podwyższenie echogeniczności warstwy korowej i/lub rdzennej, zmiany ogniskowe miąższu.

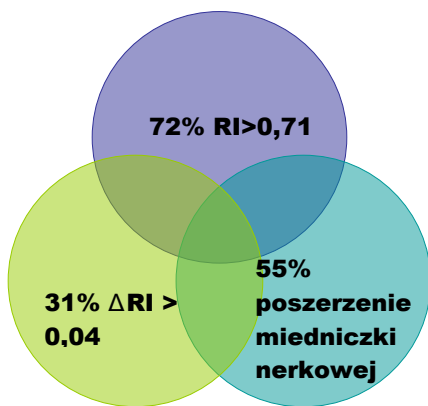
Szesnaście psów (55%) wykazywało poszerzenie miedniczki nerkowej: 10 – obustronne, 6 – jednostronne.

U trzech psów (10%) w obrazie widma dopplerowskiego nie występował podwójny załamek skurczowy, a wartość RI przekraczała próg 0,71. U 1 psa widmo posiadało 3 załamki PSV.

Dwadzieścia jeden psów (72%) wykazywało podwyższenie wartości  $RI > 0,71$  w co najmniej jednej nerce.

W porównaniu z grupą kontrolną ( $0,02 \pm 0,01$ ),  $\Delta RI$  u psów z podejrzeniem infekcji górnych dróg moczowych było wyższe ( $0,04 \pm 0,05$ ), w sposób statystycznie nieistotny ( $U=487$ ,  $Z=-1,2$ ,  $p=0,2$ ).

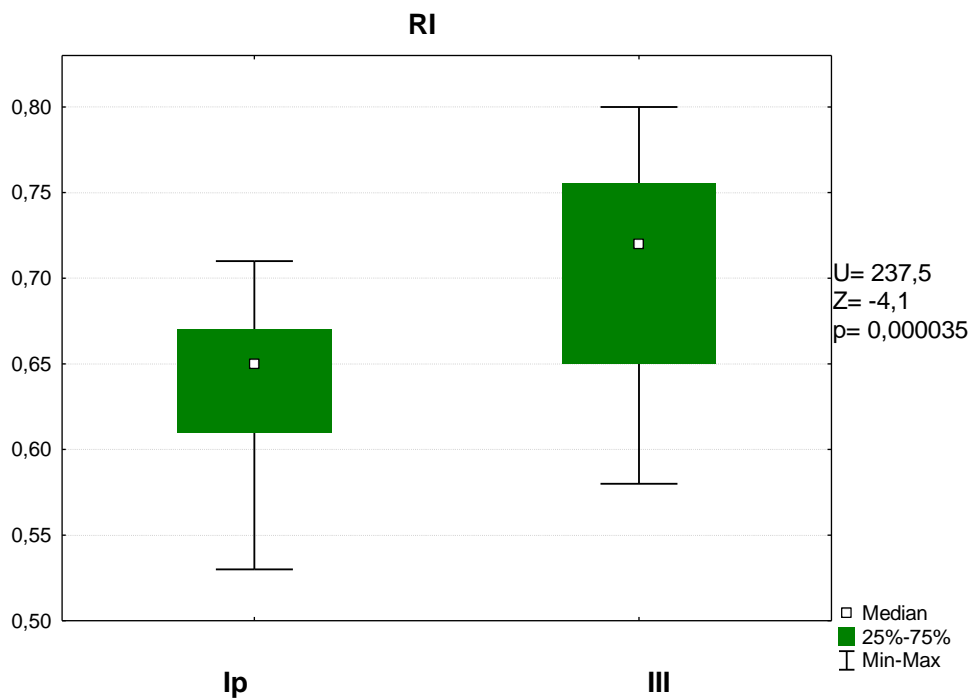
Dziewięć psów (31%) wykazało wysoką podwyższoną wartość  $\Delta RI$  (powyżej 0,04). U sześciu psów (20%) zaobserwowano zarówno poszerzenie miedniczki nerkowej, jak i  $\Delta RI > 0,04$ .



Ryc. 33. Diagram przedstawiający odsetek trzech najczęściej występujących zmian w badaniu USG u psów w grupie III.

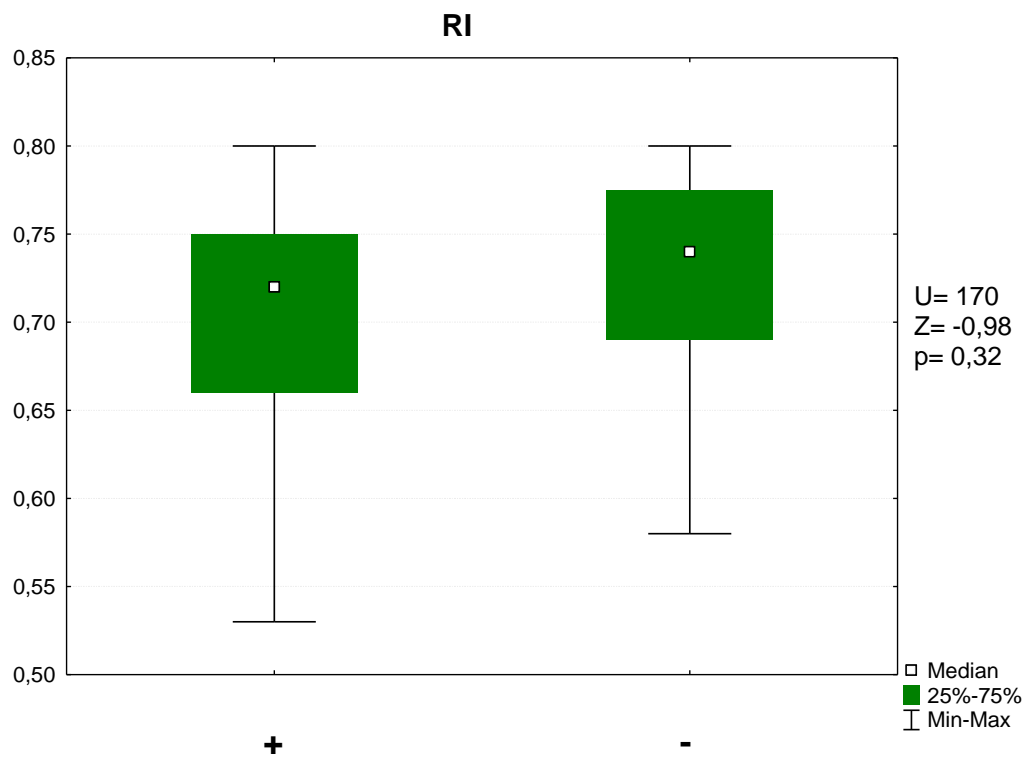
Wartość  $RI$  u psów z grupy III była istotnie wyższa niż u psów zdrowych ( $\bar{x} \pm SD = 0,7 \pm 0,06$ ,  $Me = 0,72$ ,  $min = 0,58$ ,  $max. = 0,8$ ) (ryc.34).





Ryc. 34. Porównanie średniej wartości RI u psów zdrowych i psów z infekcją górnych dróg moczowych na wykresie ramka-wąsy oraz wynik testu U-Manna Whitneya.

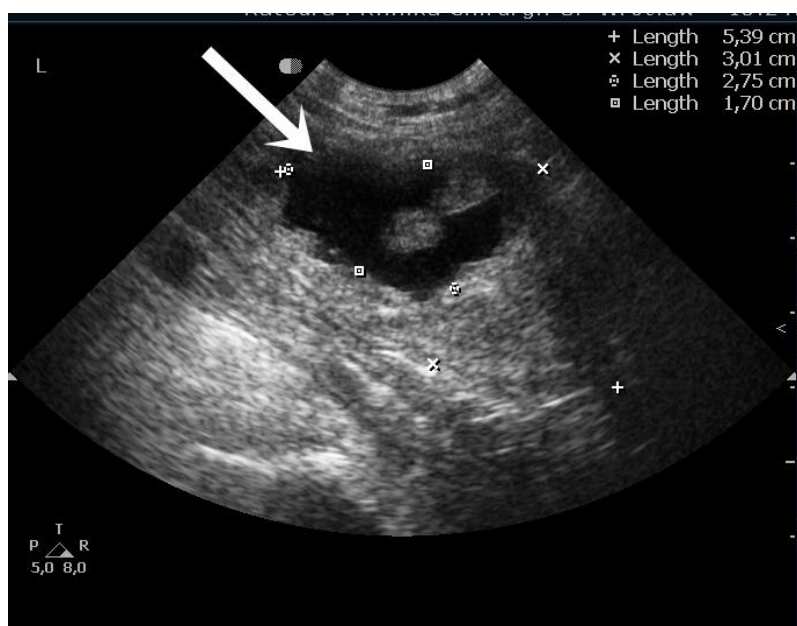
Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy RI między nerkami wykazującymi poszerzenie miedniczki nerkowej ( $\bar{x} \pm SD = 0,7 \pm 0,07$ ,  $Me = 0,72$ ,  $min = 0,58$ ,  $max = 0,8$ ), a nerkami z prawidłową miedniczką ( $\bar{x} \pm SD = 0,72 \pm 0,07$ ,  $Me = 0,74$ ,  $min = 0,53$ ,  $max = 0,8$ ), [ryc. 35].



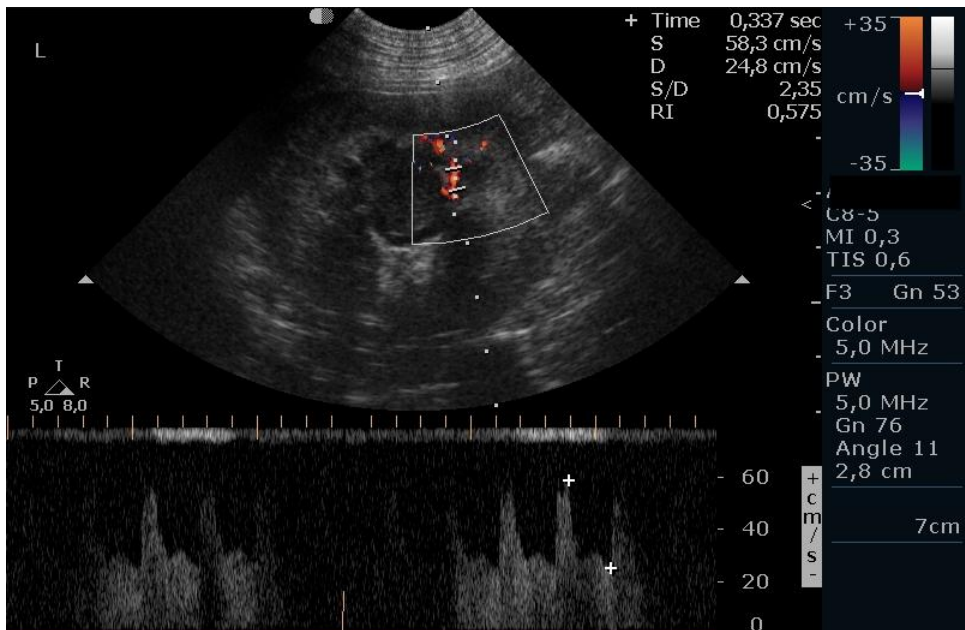
Ryc. 35. Wykres przedstawiający wartości RI u psów z infekcjami górnych dróg moczowych, w tym wykazujących poszerzenie miedniczki nerkowej (strona lewa) oraz z prawidłową miedniczką nerkową (strona prawa) oraz wynik testu U-Manna Whitneya.

N	RI	Miedniczka nerkowa	
		L	P
1	0,76	0,73	-
2	0,8	0,8	+
3	0,67	0,55	-
4	0,6	0,6	+
5	0,76	0,69	+
6	0,67	0,58	+
7	0,69	0,78	+
8	0,72	0,72	+
9	0,65	0,65	-
10	0,75	0,8	+
11	0,71	0,71	+
12	0,74	0,7	+
13	0,74	0,74	+
14	0,75	0,62	-
15	0,72	0,72	-
16	0,53	0,66	+

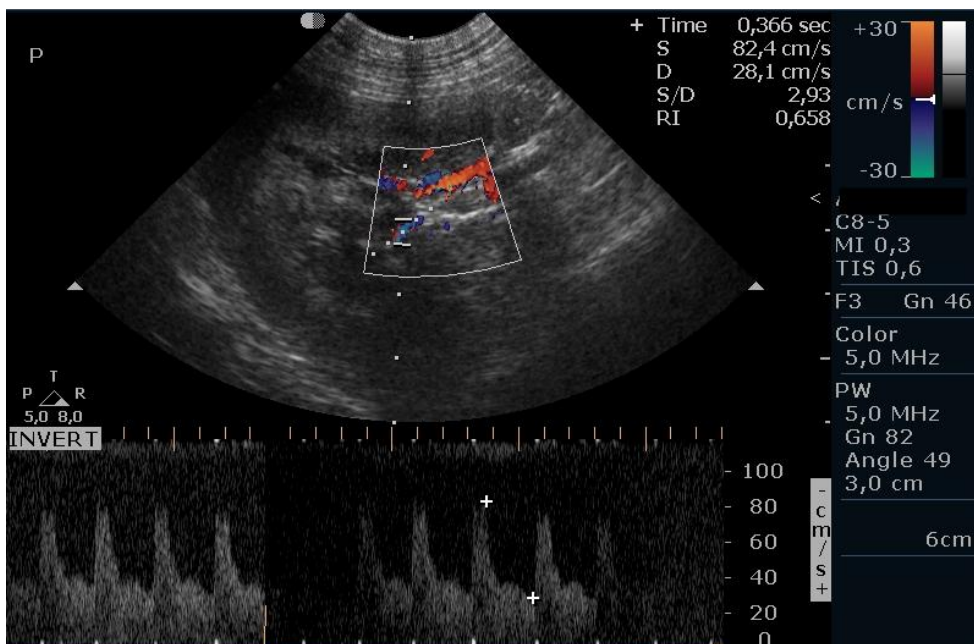
Tab. 8. Zestawienie wyników u psów z poszerzeniem miedniczki nerkowej (+).



Ryc. 36. Ropień (biała strzałka) lewego płata prostaty u psa z odmiedniczkowym zapaleniem nerek.



Ryc. 37. Lewa nerka psa, którego gruczoł krokowy przedstawiono na rycinie poprzedniej, widoczna w badaniu Duplex Doppler. Wartość wskaźnika oporu naczyniowego RI w tętnicy międzypłatowej w normie (0,57).

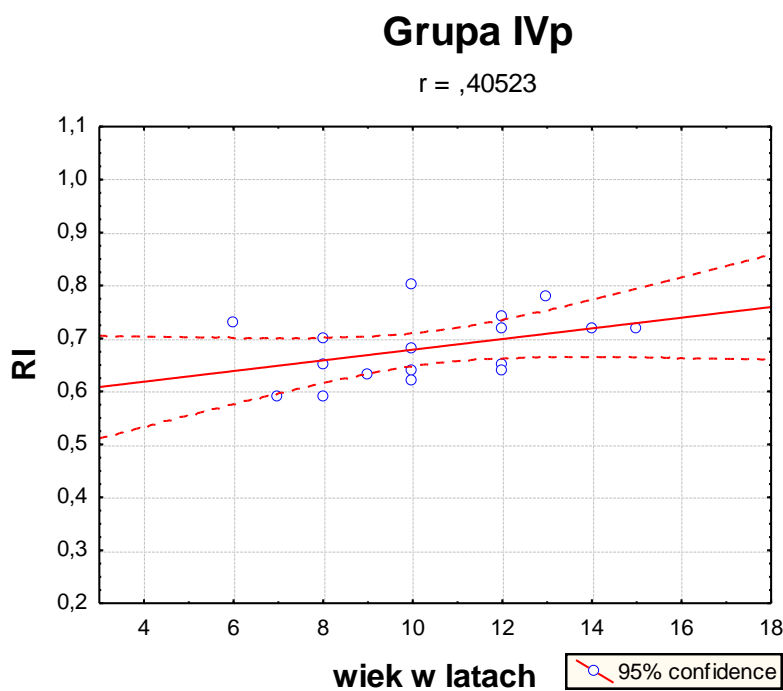


Ryc. 38. Prawa nerka psa, którego prostatę i nerkę lewą przedstawiono na ryc. 49, 50. Wartość RI mieści się w normie, jednak  $\Delta$ RI przekracza 0,05.

W grupie III nie wykazano zależności między wiekiem psów a wartością RI (-0,16, p=0,4).

#### 4.2.4. GRUPA IVp.

Do grupy IV zakwalifikowano psy (n=18), różnych ras i obojga płci, chore na cukrzycę (charakterystyka grupy w rozdz. 3.1.4). Średni wiek grupy wynosi  $10,3 \pm 2,4$  lat (min= 6, max=15 lat). W grupie wykazano dodatnią korelację między wiekiem a wartością wskaźnika RI w stopniu podobnym jak u psów zdrowych ( $r_{Ip}=0,4$ ,  $p<0,05$ ), [ryc.39].



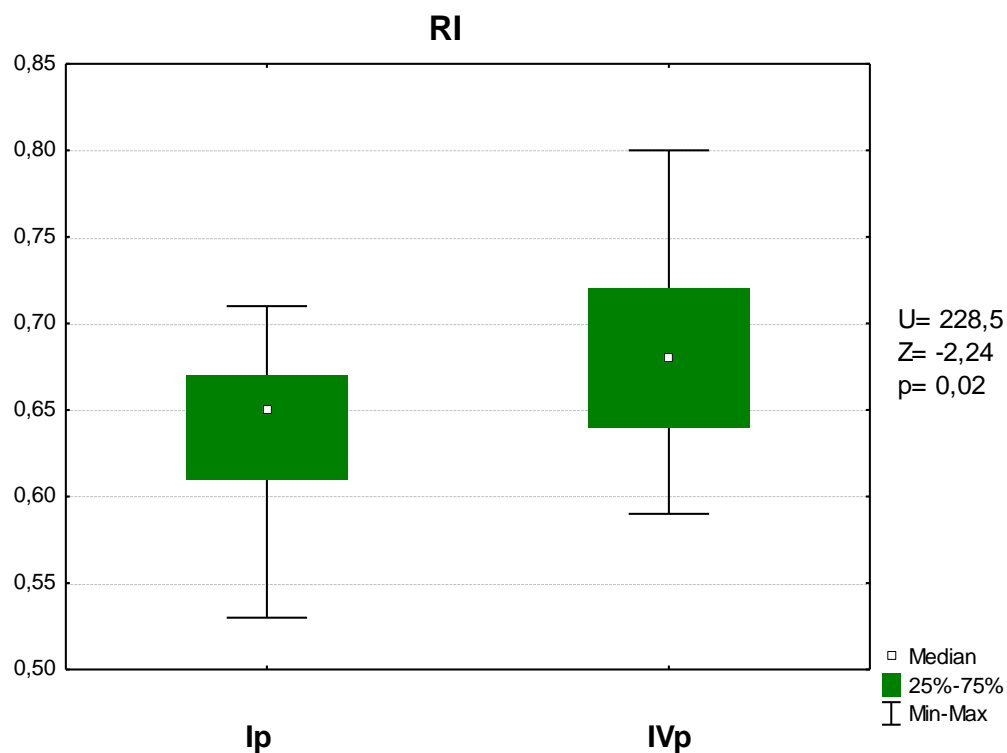
Ryc. 39. Diagram korelacyjny przedstawiający zależność między RI a wiekiem u psów chorych na cukrzycę.

U psów chorych na cukrzycę szczególnej ocenie poddano również obraz nerek w trybie dwuwymiarowym, podając procentowy udział najczęściej występujących objawów. W badaniu w trybie dwuwymiarowym cztery psy (22%) wykazywały powiększenie nerek, natomiast aż 10 (55%) podwyższenie echogeniczności warstwy korowej.

U trzech pacjentów (16%) w obrazie widma nie występował załamek wczesno skurczowy. U 7 psów (38%) RI przekraczało wartość 0,71 traktowaną jako akceptowaną granicę.

Poprzez porównanie wyników w grupie IVp i Ip za pomocą testu U-Manna Whitneya wykazano istotnie wyższą wartość RI w grupie psów z cukrzycą ( $\bar{x} \pm SD = 0,68 \pm 0,06$ ,  $Me = 0,68$ ,  $min = 0,59$ ,  $max = 0,8$ ) [ryc.40].

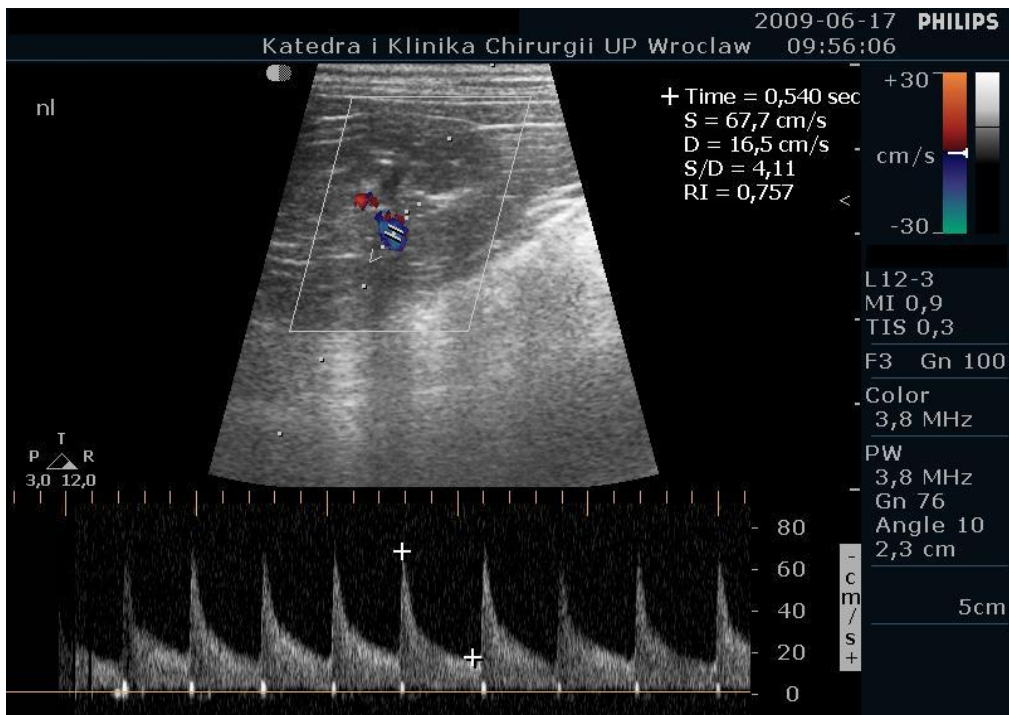
Grupa IVp wykazuje dodatnią korelację między wartością wskaźnika RI a czasem trwania cukrzycy ( $r = 0,33$ ,  $p < 0,05$ ).



Ryc. 40. Porównanie wartości RI u psów zdrowych i chorych na cukrzycę oraz wynik testu U-Manna Whitneya.



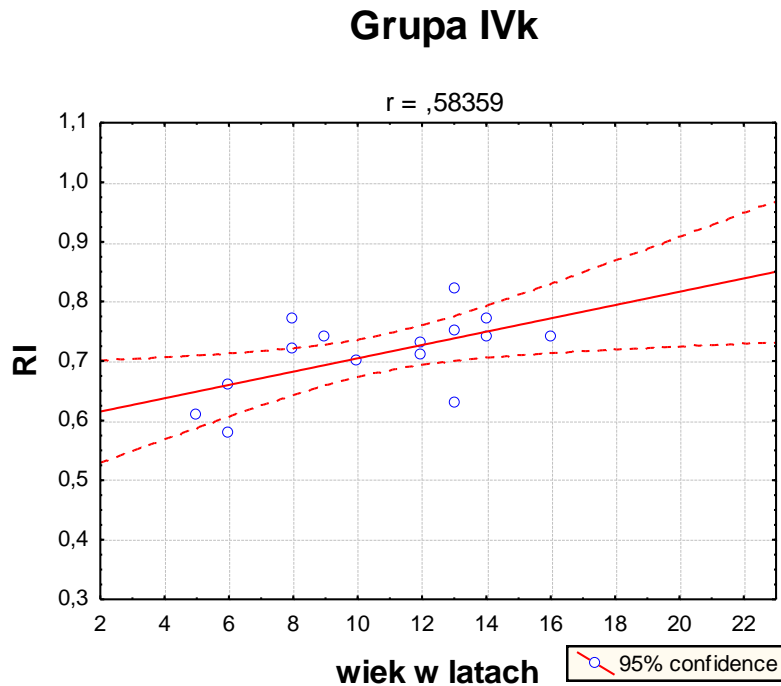
Ryc. 41. Zdjęcie przedstawia nerkę psa chorego na cukrzycę. Uwagę zwraca podwyższenie echogeniczności warstwy korowej.



Ryc. 42. Widmo przepływu krwi w tętnicy międzypłatowej psa, którego nerkę przedstawiono na rycinie poprzedniej. Uwagę zwraca podwyższona wartość wskaźnika oporu RI (0,75) oraz brak załamka ESP

#### 4.2.5. GRUPA IVk

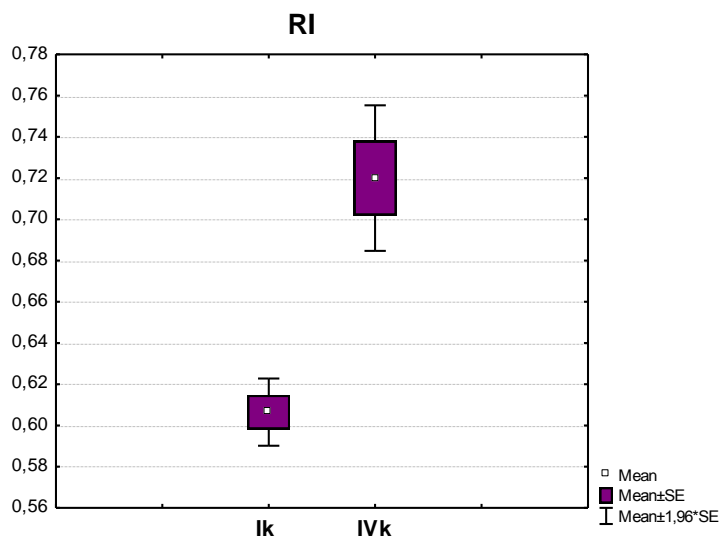
Wykazano dodatnią korelację między wiekiem a wartością wskaźnika oporu w stopniu większym niż w grupach Ik i IIk. ( $r=0,58$ ,  $p<0,05$ ), [ryc.43].



Ryc. 43. Diagram korelacyjny obrazujący zależność między RI a wiekiem u kotów chorych na cukrzycę.

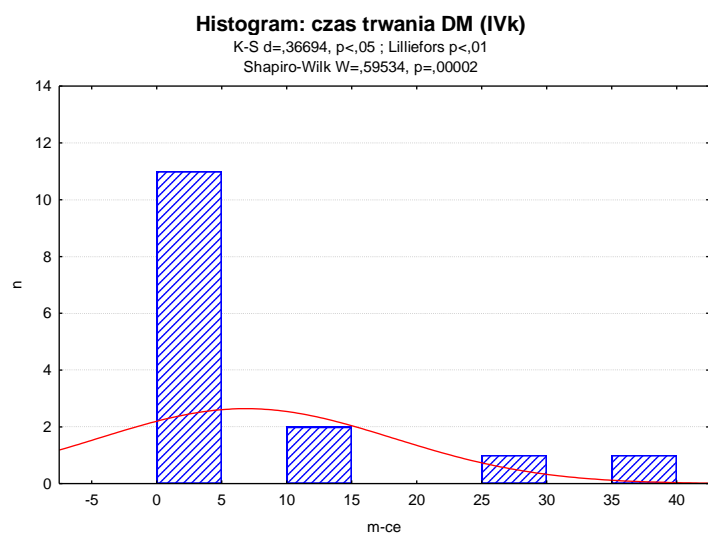
W badaniu dwuwymiarowym zaobserwowano typowe dla cukrzycy zmiany w obrazie nerek. U 8(50%) kotów nerki były powiększone, u 11(68%) wykazywały zwiększenie grubości warstwy korowej, natomiast u 5 kotów (31%) warstwa korowa przejawiała podwyższoną echogeniczność. Załamka wczesno skurczowego nie zaobserwowano u 9 (56%) kotów z cukrzycą. U 12 kotów (75%) średni wynik RI przekroczył wartość 0,68. Średnia dla wskaźnika oporu u kotów z cukrzycą wynosi **0,72±0,07**, co stanowi wynik znacząco wyższy w porównaniu z grupą kotów zdrowych ( $p<0,00000001$ ).



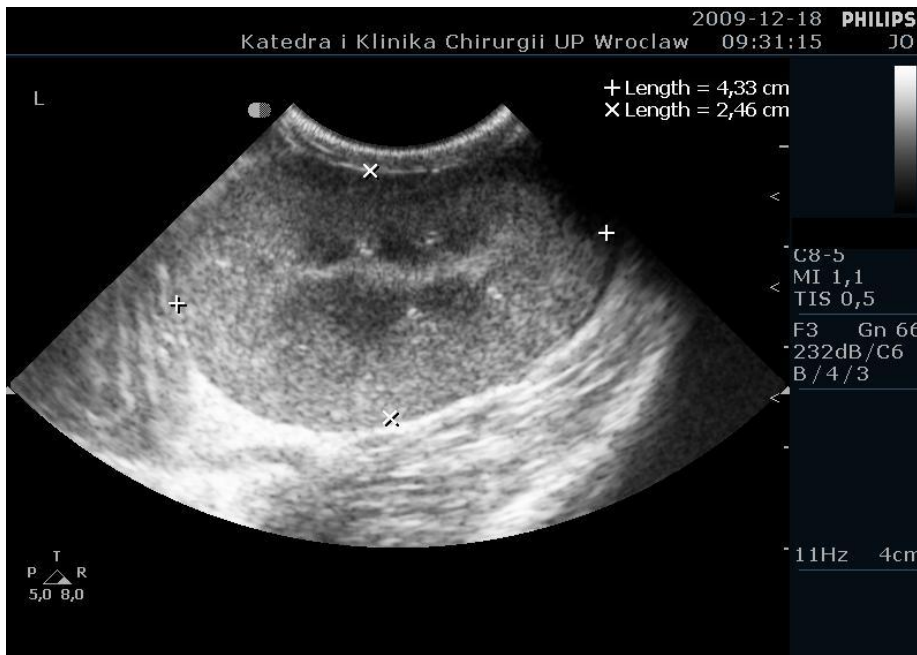


Ryc. 44. Wykres ramka-wąsy ukazujący różnicę w RI u kotów zdrowych i chorych na cukrzycę.

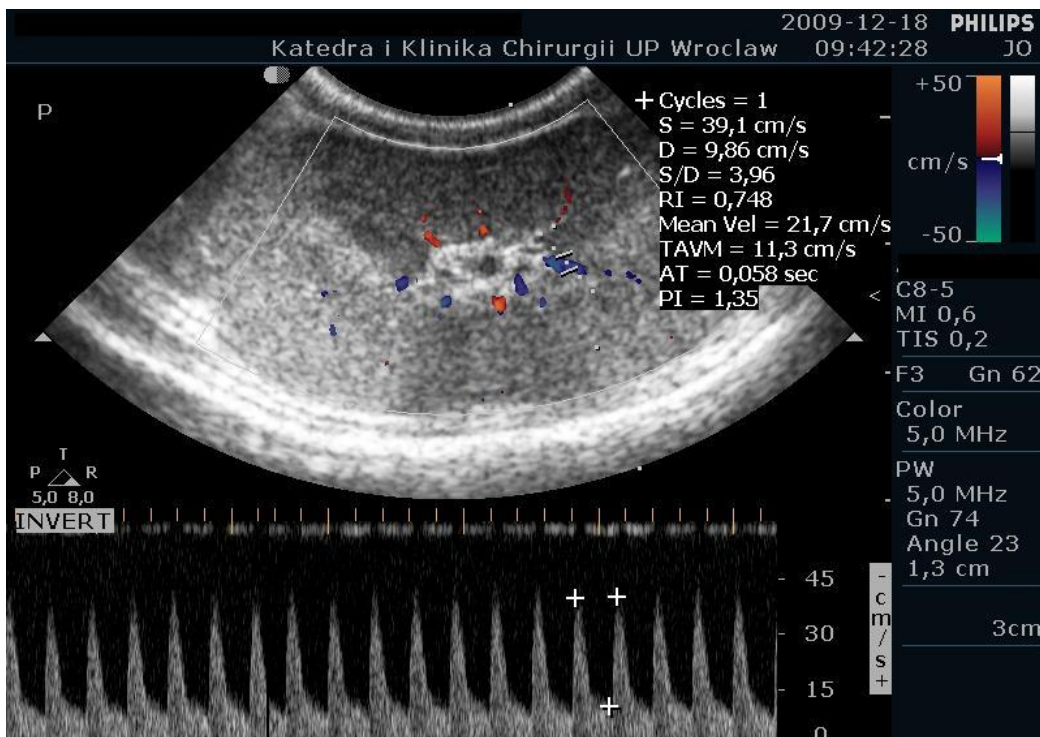
W grupie IVk zrezygnowano z oceny korelacji RI i czasu trwania choroby, ze względu na wyraźną nadreprezentację zwierząt u których cukrzycę rozpoznano w przedziale czasowym od 0 do 5 miesięcy [ryc. 45].



Ryc. 45. Histogram przedstawiający rozkład czasu trwania choroby od momentu jej rozpoznania u kotów cukrzycę.



Ryc. 46. Zdjęcie przedstawia nerkę kota chorego na cukrzycę. Widoczne zwiększenie echogeniczności i grubości warstwy korowej było często spotykanym obrazem u pacjentów z grupy IVk.



Ryc. 47. Zdjęcie przedstawia nerkę przedstawioną na rycinie poprzedniej, w badaniu Duplex Doppler. Wysokooporowe widmo przepływu (RI=0,74)

		<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>
<b>PSY</b>	śr±SD	0,63±0,04	0,72±0,07	0,7±0,06	0,68±0,06
	Me	0,65	0,74	0,72	0,68
	(min/max)	(0,53/0,71)	(0,55/0,88)	(0,58/0,8)	(0,59/0,8)
<b>KOTY</b>	śr±SD	0,6±0,04	0,74±0,08	-----	0,72±0,07
	Me	0,6	0,75		0,73
	(min/max)	(0,54/0,68)	(0,58/0,89)		(0,58/0,82)

Tabela 8. Zestawienie wartości RI w poszczególnych grupach pacjentów.

## 5. DYSKUSJA

Za inspirację do badań doplerowskich nerek u psów i kotów można uznać opublikowane wcześniej wyniki badań u ludzi po przeszczepach nerek lub z zaburzeniami w odpływie moczu [Rifkin 1987, Palmer 1998, Sauvain 1991]. W miarę upływu czasu oraz upowszechnienia wysokiej klasy sprzętu do badań ultrasonograficznych, w weterynarii badanie doplerowskie coraz częściej stanowi uzupełnienie tradycyjnego obrazowania w trybie dwuwymiarowym. Pomimo zgodności co do roli jaką odgrywa ultrasonografia doplerowska w ocenie krążenia nerkowego, rodzą się pytania o jej przydatność w praktyce klinicznej. Przedmiotem najdokładniejszych badań u ludzi jest ocena wspomnianej wyżej niedrożności górnych dróg moczowych lub nerki przeszczepionej, które są rzadkością w praktyce weterynaryjnej, a wyniki badań RI u psów z niedrożnością moczowodów dotyczą zwierząt po ich chirurgicznym podwiązaniu [Nyland 1993, Ulrich 1995, Choi 2003]. Z tego względu, w medycynie weterynaryjnej konieczne było wyznaczenie wskazań do badania doplerowskiego, a przede wszystkim prawidłowych parametrów widma u zdrowych zwierząt.

Rozbieżności w ustalonych przez różnych autorów, górnych wartości wskaźnika RI u psów i kotów, o których wspomniano we wstępie, mogą budzić kontrowersje i prowadzić do różnych wniosków, odmiennie niż w medycynie człowieka, gdzie uznano wartość 0,7 za bezdyskusyjną [Keogan 1996, Zaleska-Dorobisz 2006]. Odmiennie wartości górnej granicy RI podawane przez różnych autorów mogą wynikać ze zróżnicowania grup kontrolnych lub sposobów oceny widma. W publikacjach dotyczących prawidłowych wartości RI u małych zwierząt, zawarte są zazwyczaj skąpe informacje na temat sposobu analizy widma lub rozkładu danych dotyczących pacjentów, takich jak wiek lub masa ciała. Wykazano, że w zależności od sposobu kalkulacji parametrów widma (obrysowanie automatyczne lub ręczne) otrzymano ich różne wartości [Unal 2004]. Gottlieb (1997) i wsp. wykazali subiektywność w ocenie jakościowej widma tętnic nerkowych, a także stosunkowo niewielkie rozbieżności w wartości RI tego samego widma, ocenianego przez różnych badających [Gottlieb 1997]. Istotnym czynnikiem wpływającym na ocenę doplerowskiego spektrum jest bez wątpienia doświadczenie badającego i opanowanie techniki badania doplerowskiego w stopniu pozwalającym, na uzyskanie jak najlepszego obrazu widma [Gill 1985, Małek 2003]. W niniejszej pracy u każdego pacjenta analizowano widmo używając jednego aparatu i w powtarzalny sposób, poprzez ręczne wyznaczenie prędkości skurczowej i rozkurczowej.

Zależność między wiekiem pacjentów a wartością RI została udokumentowana u ludzi i zwierząt. Chang i wsp. wykazali istotnie wyższą wartość RI u zdrowych szceniąt poniżej czwartego miesiąca życia ( $0,75 \pm 0,05$ ) w porównaniu z psami, które ukończyły czwarty miesiąc życia ( $0,65 \pm 0,05$ ) [Chang 2010]. Wysoka wartość RI u szceniąt wynika w podwyższonej aktywności reniny w osoczu, która aktywuje oś RAA. Podobne zjawisko obserwuje się u dzieci, u których aktywność osoczowa reniny oraz wartość RI są najwyższe w niemowlęctwie i sukcesywnie spadają do wieku około 50-130 miesięcy [Chang 2010, Murat 2005, Scholbach 1999, Zaleska-Dorobisz 2006, Sigirci 2006]. Ze względu na powszechność miażdżycy i nadciśnienia w populacji ludzkiej, proces starzenia się tętnic został szeroko omówiony w licznych publikacjach. Z wiekiem następuje przebudowa ścian tętnic, polegająca na zwiększeniu grubości blaszki wewnętrznej, zaniku włókien elastyny, odpowiedzialnych za napięcie ścian tętnic przy niskim ciśnieniu, oraz zwiększeniu ilości włókien kolagenu, które są mniej rozciągliwe i zapewniają wytrzymałość ścian tętnic przy wzroście ciśnienia [Levy 2001, Krasieńska 2002]. Powyższe zmiany prowadzą do zmniejszenia podatności tętnic, zwiększenia oporu obwodowego, podwyższenia ciśnienia tętniczego lub rozwoju izolowanego nadciśnienia tętniczego. Hemodynamiczne konsekwencje nadciśnienia, niezależnie od przyczyny, przybierają mechanizm błędnego koła - wzrost ciśnienia skurczowego i obniżenie przepływu w rozkurczu, a w konsekwencji przewlekły skurcz i przebudowę nerkowych tętniczek oporowych, utrwalających wysokie ciśnienie skurczowe [Krasieńska 2002]. W większości publikacji dotyczących pomiaru RI w tętnicach nerek u zdrowych dorosłych osób wykazano dodatnią korelację RI z wiekiem pacjenta [Terry 1992]. Pomimo, iż uważa się, że u starych psów nie zmienia się stosunek elastyny do kolagenu, wykazano pozytywną zależność między wartością wskaźnika oporu naczyniowego a wiekiem u zdrowych psów [Yin 1983, Haidet 1996, Novellas 2007], co potwierdzają wyniki tej pracy. Brak pierwotnych zmian w ścianie naczyń nie wyklucza jednak idiopatycznego nadciśnienia, które niekiedy występuje u psów i kotów [Carr 2009, Brown 2007].

Kolejnym czynnikiem pogłębiającym zmniejszenie podatności tętnic u ludzi jest miażdżyca, u małych zwierząt wciąż będąca tematem dyskusji. Dawniej uważano, że w tętnicach psów i kotów nie występują zmiany związane z wiekiem ani miażdżyca, stąd w medycynie porównawczej psy często stosowano jako model do badania nadciśnienia u ludzi [Haidet 1996]. Dziś wiadomo, że miażdżycę potwierdzono histopatologicznie u psów z niedoczynnością tarczycy, cukrzycą i nadczynnością kory nadnerczy [Steffes 1982, Hess 2006]. Odnotowano przypadki spontanicznie występującej aterosklerozy u psów i kotów, jednak w porównaniu z populacją ludzi, u małych zwierząt idiopatyczna miażdżyca występuje

incydentalnie [Falk 2006, Nicolle 2005, Williams 2003, Lefborn 1996]. Podatność tętnic ma kluczowe znaczenie w ultrasonografii dopplerowskiej nerek, ponieważ u ludzi dotkniętych miażdżycą i nadciśnieniem tętniczym wykazano podwyższone wartości RI w tętnicach nerkowych, mimo że nie stwierdzono u nich cech nefropatii [Radermacher 2002]. Powyższy fakt pozostaje w związku z częstym występowaniem wtórnej niewydolności nerek w populacji ludzi chorych na nadciśnienie tętnicze [Bidani 2004].

Przedmiotem badań omawianej pracy były zwierzęta w różnym wieku. Dodatnią korelację RI z wiekiem pacjentów wykazano w niemal wszystkich grupach klinicznych, za wyjątkiem grupy IIp ( $r=0,03$ ,  $p<0,05$ ) oraz III ( $r=-0,16$ ,  $p=0,4$ ). Brak korelacji między wiekiem a RI w grupie psów z przewlekłą chorobą nerek, zróżnicowaną pod względem wieku (rozkład normalny), zdaje się potwierdzać większy wpływ zmian związanych z jej przebiegiem w porównaniu z wpływem wieku. W grupie III brak związku RI z wiekiem również można postrzegać jako uwiarygodnienie zależności między istnieniem infekcji górnych dróg moczowych a wzrostem wskaźnika oporu. Najbardziej znaczącą, dodatnią korelację między RI a wiekiem zanotowano w grupie zdrowych psów ( $r=0,44$ ) oraz kotów z cukrzycą ( $r=0,58$ ). W grupie Ip najwyższe wartości RI (0,7-0,71) odnotowano u psów w wieku 10-12lat. Dodatnia korelacja wieku i RI u kotów z rozpoznaną cukrzycą, może być związana z prawdopodobnym, długotrwałym okresem bezobjawowym choroby u starszych kotów, w którym mogą występować zmiany naczyniowe. Krzywoliniowa zależność między wiekiem a RI w grupie zdrowych kotów, gdzie krzywa opada, wykazując niższe wartości RI u najstarszych kotów może wynikać z małej ilości zwierząt starych w badanej populacji. Grupa Ik wykazuje bowiem najniższy średni wiek osobników (tab. 4) oraz nadreprezentację zwierząt młodych (histogram przesunięty na stronę lewą). Można przypuszczać, że przy większym zróżnicowaniu wieku grupy i wzbogaceniu jej o zwierzęta w wieku starszym i podeszłym korelacja przedstawiałaby się podobnie jak u zdrowych psów, jednak powyższa hipoteza wymaga sprawdzenia.

Podsumowując, należy sądzić, że zaawansowany wiek może potęgować wzrost wskaźnika oporu u zwierząt chorych, jednak nie powinien być uznany za główny czynnik wpływający na jego wartość. Powyższy fakt świadczy o większej wartości pomiaru nerkowego oporu naczyniowego za pomocą ultrasonografii dopplerowskiej u małych zwierząt w starszym wieku niż u ludzi z wieku podeszłym, ponieważ można w większym stopniu traktować go jako wykładnik zaburzeń mikrokrążenia nerkowego niż zmian w układzie sercowo-naczyniowym, wynikających z procesu starzenia.

W dostępnym piśmiennictwie nie napotkano danych na temat zależności między płcią oraz masą ciała a wartością RI u zwierząt. W niniejszej pracy porównano wyniki u samców i samic w grupie zwierząt zdrowych, gdzie nie odnotowano różnic statystycznych ( $p$  w grupie  $I_p=0,32$ , w grupie  $I_k=0,47$ ), stąd założono, że płeć nie wpływa na wartość RI. Ze względu na dużą różnorodność badanych grup pod względem rasy i masy ciała w grupie zdrowych psów, podjęto próbę obliczenia ich związku z RI, jednak nie wykazano zróżnicowania wyników u ras małych, średnich i dużych. W piśmiennictwie dostępna jest jedna publikacja odnosząca się do zwierząt konkretnej rasy i zbliżonej masy ciała - Carvalho (2011) opisuje szczegółowe wyniki analizy widma doplerowskiego w tętnicach nerkowych u kotów rasy perskiej.

Normy wskaźnika RI wyznaczono w sposób analogiczny do przedstawionego w literaturze [Novellas 2007, Carvalho 2011, Petrie&Watson 2006]. Za górną granicę RI dla zdrowych psów uznano wartość 0,71, czyli nieznacznie niższą od podanej w innych publikacjach [Rivers 1997, Novellas 2007]. Podobną rozbieżność z danymi z piśmiennictwa wykazano wyznaczając krytyczną wartość RI w grupie zdrowych kotów, za którą uznano wynik 0,68. Trudno określić przyczynę niewielkiej różnicy w górnych akceptowanych wartościach RI w różnych publikacjach. Tak jak wyżej wspomniano, może ona wynikać z różnej liczebności i charakterystyki grup badanych zwierząt lub subiektywnej, wykonywanej za pomocą różnych metod oceny widma doplerowskiego. Górne granice normy przedstawione w pracy wpisują się w ogólną tendencję do poddawania weryfikacji wcześniej opublikowanych wyników i obniżania norm RI u małych zwierząt, zwłaszcza kotów [Carvalho 2011]. Niewątpliwie coraz wyższa jakość sprzętu do badań ultrasonograficznych również może stanowić istotny czynnik ułatwiający ocenę przepływu wewnątrznerkowego.

Wzrost wskaźnika RI w chorobach mięsaszowych nerek został szeroko opisany, zwłaszcza u ludzi [Platt 1990, Parollini 2009, Rivers 1997, Novellas 2010, Galesic 2004]. Mechanizm wzrostu oporu naczyniowego w przebiegu chorób nerek opiera się przede wszystkim na skurczu mięśni gładkich tętniczek oporowych, który pojawia się poprzez zaburzenie funkcji śródbłonna, w wyniku działania cytokin zapalnych i stresu oksydacyjnego [Lockhart 2009, Arima 2003]. Następowa aktywacja układu RAA powoduje kaskadę zmian wywołaną działaniem angiotensyny II, która jest kluczowym czynnikiem tego układu. Oprócz silnego działania naczynioskurczowego (zarówno lokalnego jak i ogólnego), pobudza wydzielanie aldosteronu, powodującego resorpcję zwrotną sodu w kanaliku bliższym [Stompór 2009, Kim 2000, Atlas 2007]. Niezależnie od działania hipertensyjnego, angiotensyna II aktywuje liczne szlaki komórkowe, w tym czynniki wzrostu, cytokiny i czynniki transkrypcyjne, powodujące przerost komórek mezangium i syntezę białek macierzy

zewnątrzkomórkowej, co prowadzi do zwłóknienia kłębuszków nerkowych. Stąd przeświadczenie, że angiotensyna II może samoistnie wywoływać choroby nerek i układu sercowo-naczyniowego, niezależnie od swojego działania hipertensyjnego [Kim 2000].

W badaniach nerkowego oporu naczyniowego za pomocą ultrasonografii dopplerowskiej u ludzi, po wstępnym okresie entuzjazmu, w ostatnim dziesięcioleciu metoda zaczęła budzić kontrowersje [Krumme 2006, Radermacher 2009.]. Badania in vitro [Bude 1999], w których potwierdzono ogromny wpływ podatności naczyń na wartość RI, zaczęły skłaniać badających do weryfikacji wyników wcześniejszych badań. Obecnie odstępuje się od prognozowania odrzucenia przeszczepu u ludzi po transplantacji nerki, na podstawie RI, ponieważ okazało się, że wartość nerkowego oporu naczyniowego koreluje bardziej ze stanem układu naczyniowego biorcy niż nerki przeszczepionej [Krumme 2006]. Ponadto, pojawiają się opinie, że wartość diagnostyczna RI w żaden sposób nie przewyższa tradycyjnych metod laboratoryjnych, takich jak pomiar filtracji kłębuszkowej przy pomocy poziomu kreatyniny lub cystatyny C w surowicy krwi oraz poziomu mikroalbumin w moczu [Lockhart 2009].

W rozpatrywaniu przydatności badania dopplerowskiego u małych zwierząt, niską częstotliwość samoczynnie występujących zmian w ścianach tętnic u psów i kotów można uznać za czynnik pozytywny. W zdecydowanej większości przypadków można odrzucić czynnik pierwotnego obniżenia podatności tętnic i jego wpływ na wynik pomiaru, a to z kolei pozwala na traktowanie otrzymanego wyniku jako wykładnika funkcji nerek w stopniu większym niż u ludzi.

Mimo licznych uwag co do przydatności badania w praktyce klinicznej, wzrost wartości RI w chorobach mięszkowych nerek nie podlega dyskusji. Przy wysokiej czułości wskaźnika RI w chorobach nerek, próby określenia jego specyficzności zakończyły się niepowodzeniem. Pierwotnie sądzono, że przy wzroście RI można podejrzewać choroby śródmiąższowe nerek, natomiast przy jego prawidłowej wartości - choroby kłębuszkowe. Istotnie, zarówno u zwierząt jak i u ludzi zaobserwowano prawidłowe wartości RI w ostrych chorobach kłębuszkowych, jednak ich przejście w fazę przewlekłą powoduje wzrost nerkowego oporu naczyniowego [Galesic 2004]. Z tego względu w niniejszej pracy zdecydowano się podzielić pacjentów według etapu zaawansowania przewlekłej choroby nerek zamiast według jej etiologii. W najnowszej publikacji dotyczącej wartości RI w chorobach nerek u psów i kotów zaprezentowano najliczniejszą dotychczas grupę badawczą [Novellas 2010]. Pomimo, że w publikacji wykazano wzrost RI u małych zwierząt z chorobami nerek oraz dodatnią korelację RI z poziomem kreatyniny w surowicy, nie wiadomo w jakim stopniu zaawansowania choroby znajdowały się badane zwierzęta. Co więcej, oprócz pacjentów z chorobami



mięszkowymi nerek, do grupy badawczej zakwalifikowano zwierzęta z ostrymi i przewlekłymi chorobami nerek o różnej etiologii, włączając zwierzęta z zaburzeniami w odpływie moczu.

Wykrycie przewlekłej choroby nerek w I i II stadium może stanowić wyzwanie, z powodu często słabo wyrażonych objawów klinicznych. Wyniki badań w grupie IIa i IIb wskazują na występowanie w populacji psów i kotów z podwyższoną wartością RI nawet w pierwszym stadium zaawansowania choroby. Wśród psów z przewlekłą chorobą nerek w stadium I, II i III wzrost wartości RI powyżej normy wykazywała ponad połowa badanych zwierząt, natomiast w stadium IV - 75% osobników. W przypadku kotów, 37% zwierząt w I stadium choroby i aż 83% w stadium II wykazywało wartości RI przekraczające przyjętą, na podstawie grupy kontrolnej normę.

W grupie zwierząt z przewlekłą niewydolnością nerek (IIp i IIk), średnie wartości wskaźnika RI wzrastały w kolejnych podgrupach według zaawansowania choroby. Wyjątek stanowi podgrupa kotów w III stadium przewlekłej choroby nerek, w której 100% osobników wykazywało wzrost RI powyżej normy (średnia  $0,8 \pm 0,02$ ), w przeciwieństwie do kotów z krańcową niewydolnością nerek, gdzie u 75% zwierząt RI przekraczało normę (średnia  $0,78 \pm 0,09$ ). Przyczyną takiego stanu rzeczy może być błędna klasyfikacja pacjentów do poszczególnych podgrup według zaawansowania choroby. Zwierzęta z krańcową niewydolnością nerek, są często wyniszczone i wykazują niższą masę mięśniową, przez co stężenie kreatyniny w surowicy krwi może przybierać niższe wartości [Elliott 2008]. Fałszywie zaniżona wartość kreatyniny mogła być przyczyną przyporządkowania danego pacjenta w ostatnim stadium choroby do podgrupy trzeciej zamiast czwartej. Kolejną hipotezą wyjaśniającą niższą wartość RI w podgrupie IIk4 w porównaniu z IIk3 jest jednostronna lub obustronna atrofia nerek, pojawiająca się niekiedy w ostatnim stadium choroby. W trakcie wykonywania badań, u pojedynczych pacjentów z zanikiem nerki, zaobserwowano niższe wartości RI w nerkach o cechach atrofii w porównaniu z nerkami wielkości prawidłowej. Ponadto, postępująca w przebiegu choroby utrata nefronów może zmniejszać łączną liczbę tętniczek oporowych i prowadzić do obniżenia wartości RI. Powyższe teorie są jedynie próbą wyjaśnienia otrzymanych wyników i wymagają sprawdzenia przez badanie histopatologiczne nerek oraz bardziej wnikliwą ocenę masy ciała i kondycji pacjentów w kolejnych badaniach. Novellas w swojej pracy (2010) wykazuje ujemną korelację między ilością erytrocytów a RI u zwierząt z przewlekłą chorobą nerek, co tłumaczy skurczem naczyń krwionośnych w stanie hipoksji. Porównanie średniej wartości RI u zwierząt z anemią i bez anemii w grupach IIp i IIk tej pracy, nie wykazało istotnej statystycznie różnicy między nimi ( $p > 0,05$ ). Bardzo słaba

odwrotna zależność ( $r$  odpowiednio  $-0,2$  u psów i  $-0,05$  u kotów) między ilością erytrocytów a RI w grupie II pozostaje zbieżna z wynikami innych autorów (Morrow 1996, Novellas 2010). Ze względu na brak istotnej różnicy w oporze naczyniowym u zwierząt z anemią i bez niej, można sądzić, że prawdopodobną przyczyną takiej korelacji jest występowanie niedokrwistości u zwierząt z zaawansowaną chorobą nerek, u których wartość RI jest najwyższa.

Z powodu słabej korelacji między RI a poziomem kreatyniny u zwierząt z PChN, a także występowania podwyższonych wartości oporu naczyniowego u osobników w I i II stadium, a niekiedy również wartości prawidłowych w III i IV stadium PChN, wzrost RI powinien być traktowany jako wskaźnik zaburzeń w mikrokrążeniu nerkowym, nie natomiast utożsamiany ze wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej.

Tak jak wspomniano wyżej, okazjonalne występowanie pierwotnych zmian naczyniowych u psów i kotów pozwala traktować wartość RI w sposób bardziej bezpośredni wykładnik stanu mikrokrążenia nerek, niż ma to miejsce u ludzi. Nie wolno jednak zapominać, że najczęstszą przyczyną nadciśnienia u zwierząt jest przewlekła niewydolność nerek. Według niektórych autorów [Carr 2007] nadciśnienie występuje u około 60% małych zwierząt z przewlekłą chorobą nerek. Geneza nadciśnienia w przewlekłej chorobie nerek jest wieloczynnikowa i podobna u ludzi i zwierząt. Niewątpliwie ogromną rolę w etiologii nadciśnienia w przebiegu chorób nerek odgrywa układ RAA, hiperwoleミア, a także dysfunkcja śródbłonna, stres oksydacyjny, cytokiny zapalne i czynniki wzrostu, wzrost poziomu wewnątrzkomórkowego wapnia, poziomu parathormonu oraz katecholamin [Carr 2007, Atkins 2007, London 2002]. Ciśnienie, którego wartość przekracza możliwości mechanizmu autoregulacyjnego nerek, prowadzi do stwardnienia kłębuszków nerkowych, zmniejszenia liczby nefronów i pogłębiającego się nadciśnienia, przenoszonego na ocalałe kłębuszki nerkowe (mechanizm błędnego koła) [Bidani 2004]. Przewlekły skurcz tętniczek oporowych prowadzi do przebudowy ich ścian, utrwalając wysoki opór naczyniowy i nadciśnienie. Powyższy mechanizm może stanowić wyjaśnienie dla wzrostu RI w kolejnych etapach choroby nerek, gdzie pierwotny czynnik uszkodzający wyzwała skurcz naczyń za pośrednictwem angiotensyny II, natomiast jego utrwalenie zachodzi pod wpływem przebudowy ścian naczyń. Podobnie jak u ludzi, przewlekłe nadciśnienie u psów i kotów prowadzi do zmian wtórnych w układzie sercowo-naczyniowym. Wzrost obciążenia następczego powoduje aktywację, migrację i proliferację mięśni gładkich oraz reorganizację włókien kolagenowych i macierzy zewnątrzkomórkowej [London 2002]. U psów powyższe zmiany przyczyniają się do trwałej przebudowy ścian naczyń powodując obniżenie ich podatności oraz wtórnego przerostu lewej

komory [Shapiro 2008, Munagała 2005, Barra 1997]. Obniżenie zdolności buforowych dużych naczyń sprawia, że większa część objętości wyrzutowej przenoszona jest bezpośrednio do naczyń obwodowych, natomiast w fazie rozkurczu serca objętość krwi jest niedostateczna do utrzymania odpowiedniego ciśnienia rozkurczowego. Z kolei obwodowy przepływ pulsacyjny powoduje skurcz tętniczek oporowych, pogłębiając nadciśnienie [Kraśńska 2002].

Sztywne drzewo naczyniowe powoduje nie tylko podwyższenie ciśnienia skurczowego, ale również szybsze rozchodzenie się fali tętna [Kraśńska 2002]. Według literatury podwójny załamek skurczowy w obrazie widma, jest związany z podatnością tętnic [Chudek 2008]. Większa elastyczność naczyń sprawia, że odbita fala tętna następuje w dłuższym czasie po pierwszym załamku skurczowym. W przypadku zeszywnienia tętnic sytuacja przedstawia się odwrotnie. Wzrost prędkości fali tętna w naczyniu o zmniejszonej podatności jest dodatkowo nasilony przez szybszy powrót fali odbitej, która nakłada się na ramię wstępujące przepływu [Kraśńska 2002]. Zarówno psy jak i koty z przewlekłą chorobą nerek, zwłaszcza w III i IV stadium choroby, których wyniki badań przedstawiono w pracy, wykazywały większy odsetek widma z pojedynczym załamkiem skurczowym w porównaniu ze zwierzętami zdrowymi (psy 15% vs 0%, koty 31% vs 16%). W związku z częstym występowaniem nadciśnienia w populacji zwierząt z chorobami nerek, można przypuszczać, że może być ono jednym z czynników, pośrednio wpływających na kształt widma.

W pracy Novellas nie wykazano zależności między wartością RI oraz skurczowym ciśnieniem tętniczym u psów i kotów z chorobami nerek, jednak nie wiadomo czy wśród badanych zwierząt występowały osobniki z nadciśnieniem [Novellas 2010]. Należy przypuszczać, że obniżenie podatności dużych naczyń tętniczych w przebiegu nadciśnienia u zwierząt z chorobami nerek może zawyżać RI, tak jak ma to miejsce u ludzi lub wpływać na kształt widma. Ponadto, o ile jest to możliwe, wartość RI u zwierząt z przewlekłą chorobą nerek warto interpretować w oparciu o wynik pomiaru ciśnienia tętniczego.

Diagnostyka różnicowa przyczyn poszerzenia miedniczki nerkowej za pomocą ultrasonografii w trybie dwuwymiarowym może stanowić wyzwanie, stąd ostateczne rozpoznanie niedrożności górnych dróg moczowych u ludzi niekiedy wymaga wykonania scyntygrafii. Ze względu na częste występowanie kolki nerkowej u ludzi, pierwsze badania dopplerowskie nerek miały na celu usprawnienie rozpoznawania niedrożności górnych dróg wyprowadzających mocz.

Za ważny czynnik w diagnozowaniu niedrożności górnych dróg moczowych przy pomocy ultrasonografii dopplerowskiej uważa się czas trwania choroby. W początkowej fazie zastoju

moczu (2-6h) lokalny wzrost poziomu prostaglandyn prowadzi do poszerzenia naczyń krwionośnych bez wpływu na wartość RI. Po około 6 godzinach częściowej lub całkowitej niedrożności w dotkniętej nerce dochodzi do skurczu naczyń krwionośnych, skutkującego wzrostem oporu naczyniowego. Powyższe zjawisko utrzymuje się około 24-48h, po upływie których postępujący skurcz naczyń krwionośnych prowadzi do zmniejszenia przepływu krwi przez nerkę, a w badaniu dopplerowskim nie stwierdza się odchyień od normy. Za zmiany hemodynamiczne wywołujące zwężenie naczyń i spadek prędkości rozkurczowej, dający w efekcie wzrost RI odpowiedzialne są liczne czynniki, takie jak m.in. układ RAA, kalikreina-kinina, a przede wszystkim tromboksan A2 (TXA2) [Brkljadic 2002, Opendakker 1998, Gurel 2006, Ulrich 1995, Tublin 2003]. Istnieją publikacje dotyczące badania dopplerowskiego u zwierząt z wywołaną eksperymentalnie niedrożnością, jednak w praktyce klinicznej rozpoznanie ostrej niedrożności moczowodu u psów i kotów okazuje się bardzo trudne. Podstawową przyczyną jej niskiej rozpoznawalności u zwierząt towarzyszących jest relatywnie rzadkie występowanie tego rodzaju patologii w porównaniu z ludźmi. Ponadto, niemożność komunikacji z pacjentem i różny sposób przejawiania objawów klinicznych utrudnia dokładne określenie czasu trwania choroby, który jest, tak jak wyżej wspomniano, czynnikiem kluczowym w rozpoznawaniu niedrożności za pomocą ultrasonografii dopplerowskiej. W niniejszej pracy, po wstępnych badaniach na pacjentach klinicznych z niedrożnością moczowodu, zdecydowano o wykluczeniu z grupy badawczej zwierząt z niedrożnością górnych dróg moczowych z powodu zbyt małej liczebności podgrupy oraz całkowicie rozbieżnych wyników.

Odmiedniczkowe zapalenie nerek jest chorobą często spotykaną w praktyce weterynaryjnej, a różnicowanie infekcji dolnych i górnych dróg moczowych niejednokrotnie stanowi problem ze względu na rozmaity przebieg infekcji górnych dróg moczowych u psów [Seguin 2003]. Przy braku azotemii, gorączki, leukocytozy i utajonych objawach klinicznych, ograniczających się do infekcji pęcherza, lokalizacja zakażenia może okazać się trudna, bowiem wałeczki w osadzie moczu nie występują stale i mają tendencję do rozpadu. Określenie czy infekcja dotyczy również górnych dróg moczowych ma podstawowe znaczenie dla czasu trwania terapii [Elliott 2010].

Z powodu braku publikacji na temat badania dopplerowskiego u zwierząt z infekcją górnych dróg moczowych, zaproponowano grupę III jako odrębną grupę badawczą. Wyniki uzyskane w grupie III świadczą, że takie objawy jak poszerzenie miedniczki nerkowej, różnica w RI pomiędzy nerkami przekraczająca wartość 0,05 lub wysoka wartość bezwzględna RI w jednej lub obydwu nerkach mogą występować w przebiegu infekcji górnych dróg moczowych. U

trzech pacjentów wykazujących wzrost wartości RI, u których wykonano kontrolne badanie ultrasonograficzne po zakończonej terapii, wartość wskaźnika oporu wróciła do normy. Wyniki uzyskane w grupie III mogą być uznane za pretekst do dalszych badań nad ultrasonografią dopplerowską, jako metodą dodatkową, służącą do różnicowania zakażeń górnych i dolnych dróg moczowych u zwierząt.

Jakkolwiek u żadnego z psów nie stwierdzono cech bliznowacenia nerki, potencjalne powikłania infekcji górnych dróg moczowych, powodujące zaburzenia w odpływie moczu, najprawdopodobniej wpływają na wartość RI u psów. Kontynuowanie obserwacji, uwzględniające monitorowanie stanu zdrowia zwierząt z odmiedniczkowym zapaleniem nerek poprzez powtarzanie badania dopplerowskiego nerek oraz wykonania badania scyntygraficznego byłoby nieocenione. Określenie znaczenia ultrasonografii dopplerowskiej w lokalizacji zakażenia może być trudne u zwierząt z pierwotną przewlekłą niewydolnością nerek, ponieważ należy spodziewać się u nich wzrostu wartości RI, niezależnie od występowania infekcji.

Ostatnią grupę pacjentów stanowiły psy i koty z cukrzycą. Powodem ich włączenia do badań były liczne publikacje dotyczące wzrostu RI u ludzi z nefropatią cukrzycową oraz pytanie o jej przebieg u zwierząt [Brkljacic 1994, Matsumoto 2000, Milovanceva-Popovska 2007, Hamano 2008, Ghaffar 2010, Kraus 1997, Greco 2009, Koenig 2004]. W medycynie człowieka nefropatia cukrzycowa stanowi problem na skalę społeczną, ponieważ u blisko połowy pacjentów poddawanych hemodializie, krańcowa niewydolność nerek wynika z nefropatii cukrzycowej [Gluga 2009, Ritz 1999]. Ponadto, wynikające z cukrzycy nieprawidłowości w funkcjonowaniu i strukturze nerek, mogą pojawić się wiele lat przed objawami nefropatii, zwłaszcza w cukrzycy typu II, gdzie patomechanizm nefropatii jest bardzo złożony, a początek choroby jest nieznanym [Pelliccia 2007, Grzeszczak 2003].

Patomechanizm nefropatii cukrzycowej jest złożony i wielokierunkowy [Czekalski 2007, Grzeszczak 2003, Kanwar 2008]. Wiadomo, że im lepiej kontrolowana glikemia, tym niższe ryzyko rozwoju nefropatii cukrzycowej [Chiarelli 1998]. Opisane u ludzi zmiany histopatologiczne w cukrzycowej chorobie nerek obejmują hiperplazję komórek kłębuszków i kanalików nerkowych, stwardnienie błon podstawnych kłębuszków i kanalików, wzrost objętości mezangium, a także szkliwienie ścian małych tętniczek, co prowadzi do zaburzeń w autoregulacji krążenia nerkowego [Grzeszczak, Pelliccia 2007, Kanwar 2008, Czekalski 2007]. Oprócz mikroangiopatii do zmian naczyniowych w cukrzycy zalicza się również, dominujące w cukrzycy typu II, makroangiopatie czyli tzw. przedwczesną postać miażdżycy,

powodującą rozsiane zmiany blaszki wewnętrznej i środkowej zarówno tętnic dużych jak i średnich oraz małych (w tym tętnicy nerkowej), prowadzącej do ich zeszywnienia [Wierusz-Wysocka 2009, Kumiko 2008, Grzeszczak].

Występowanie nefropatii cukrzycowej u zwierząt wciąż nie jest do końca wyjaśnione. Istnieją publikacje potwierdzające występowanie białkomoczu i nadciśnienia u psów z cukrzycą [Kirsch 1993, Struble 1998]. U kotów obserwuje się dość wczesne występowanie białkomoczu i azotemii w przebiegu cukrzycy, a niewydolność nerek jest jedną z głównych przyczyn śmiertelności kotów z cukrzycą [Greco 2009, Kraus 1997, Koenig 2004]. W badaniu histopatologicznym zaobserwowano zmiany typu mikroangiopatii, analogiczne do opisanych u ludzi [Munana 1995, Steffes 1982, Kraus 1997, Koenig 2004]. Wspominając o makroangiopatiach, należy wziąć pod uwagę fakt, że w publikacjach dotyczących miażdżycy u zwierząt wymienia się psy z cukrzycą jako jedną z najliczniejszych grup [Kagawa 1998, Hess 2006].

Naczyniowe podłoże cukrzycowej choroby nerek sprawia, że badanie dopplerowskie cechuje wysoka czułość w wykrywaniu nefropatii na wczesnym etapie. Wartość oporu naczyniowego (RI) koreluje dodatnio z czasem trwania choroby oraz poziomem białkomoczu [Matsumoto 2000, Milovanceva-Popova 2007, Kumiko 2008, Ghaffar 2010]. Ponadto, u diabetyków bez mikroalbuminurii wartości RI są wyższe w porównaniu z grupą ludzi zdrowych, dzięki czemu ultrasonografia dopplerowska jest przez niektórych autorów uznawana za przewyższającą pomiar stężenia mikroalbumin w moczu, które obecnie uznawane jest za złoty standard [Brkljacic 1994, Pelliccia 2008].

Tak jak wspomniano we wstępie, w jedynej publikacji dotyczącej wartości RI u psów z cukrzycą [Novellas 2009] nie zaobserwowano jego istotnych odchyłeń od normy. Wyniki przedstawione w niniejszej pracy świadczą o podwyższeniu wskaźnika RI u psów i kotów z cukrzycą w porównaniu z grupą zwierząt zdrowych. U psów wykazano również dodatnią korelację między wartością RI a czasem trwania choroby, podobnie jak u ludzi chorych na cukrzycę. Trudno jednak określić czułość ultrasonografii dopplerowskiej w wykrywaniu nefropatii cukrzycowej, ze względu na rzadkość wykonywania u zwierząt szczegółowych badań laboratoryjnych takich jak ilościowe oznaczanie poziomu albumin w moczu, a przede wszystkim badanie histopatologiczne. Szczególną uwagę zwraca bardzo duży odsetek (75%) pacjentów wykazujących podwyższenie wartości wskaźnika oporu, spośród kotów chorych na cukrzycę, pomimo krótkiego czasu trwania choroby (średnio 2 miesiące). Należy wziąć pod uwagę fakt, że w populacji kotów dominuje cukrzyca typu II z długim okresem utajonym, odwrotnie niż u psów, które najczęściej dotknięte są cukrzycą insulinozależną [Rand 2004].

W kontekście zmian miażdżycopodobnych u ludzi z cukrzycą insulino-niezależną oraz doniesieniach o występowaniu miażdżycy u zwierząt, diagnostyka zmian naczyniowych u psów i kotów z cukrzycą wydaje się godna uwagi. Niewykluczone, że znaczący wzrost RI u kotów z cukrzycą wynika częściowo ze zmian w ścianie tętnic, powodując zmniejszenie ich podatności, na co może wskazywać znacząca ilość zwierząt (56%), u których widmo nie posiada załamka wczesno skurczowego. Powyższa hipoteza wymaga sprawdzenia poprzez dokładne badania laboratoryjne oraz histopatologiczne, nie tylko nerek lecz także ścian naczyń.

Informacje na temat krążenia nerkowego, uzyskane za pomocą ultrasonografii dopplerowskiej mogą być uznane za cenne uzupełnienie podstawowych metod laboratoryjnych, służących do oceny funkcji nerek. Skurcz naczyń tętniczych nerek, prowadzący do wzrostu oporu naczyniowego, powoduje tzw. przepływ pulsacyjny, tworząc niekorzystne warunki dla perfuzji tkanek [Kraśńska 2002]. Przez wiele lat sądzono, że spontanicznie postępujące zmiany w przewlekłej chorobie nerek spowodowane są toksycznym działaniem albumin z moczu pierwotnego na komórki kanalików nerkowych. Obecnie, w coraz większej ilości materiałów źródłowych można dostrzec jednoznaczne traktowanie angiotensyny II jako głównego czynnika, odpowiedzialnego za progresję przewlekłej choroby nerek, zarówno poprzez aktywność naczynioskurczową jak i działanie na poziomie komórkowym [Wolf 2005]. Istnieją również teorie uznające hipoksję, wywołaną zaburzeniami w perfuzji nerek, za główną przyczynę postępowania ich przewlekłej niewydolności [Fine 2000]. Z tego względu, śledzenie zmian w nerkowym oporze naczyniowym wydaje się być obiecujące na wczesnych etapach przewlekłej choroby nerek, bez względu na to czy zmiany w krążeniu nerkowym są objawem czy przyczyną jej progresji. Leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny II oraz blokerów receptora angiotensynowego, powszechnie uznaje się za działające ochronnie na nerki, przywracające im zdolność autoregulacyjną w przebiegu przewlekłej choroby nerek, nadciśnieniu i nefropatii cukrzycowej [Kakinuma 1992, Stompór 2009, Wolf 2005]. U ludzi z cukrzycą zaleca się ich podawanie w przypadku utrzymującej się mikroalbuminurii, nawet gdy pacjent nie wykazuje nadciśnienia [Pelliccia 2008, Lewis 1993, Fliser 2005]. Ustalenie czy wzrost wartości RI jest momentem przełomowym w chorobie nerek mogłoby mieć kluczowe znaczenie w ich terapii.

## 6. WNIOSKI

1. U zdrowych zwierząt, niezależnie od rasy i płci, wartość RI jest dodatnio skorelowana z wiekiem i nie powinna przekraczać 0,71 u psów i 0,68 u kotów.
2. Wzrost wartości RI w tętnicach międzypłatowych nerek występujący zarówno u psów jak i u kotów we wszystkich stadiach zaawansowania przewlekłej choroby nerek może być traktowany jako wskaźnik zaburzeń mikrokrążenia nerkowego i powinien być interpretowany w odniesieniu do ogólnego stanu układu sercowo-naczyniowego.
3. Wzrost wartości RI powyżej normy w jednej lub obydwu nerkach oraz różnicę w wartości RI pomiędzy nerką lewą i prawą  $> 0,05$ , można uznać za pomocniczy czynnik diagnostyczny w rozpoznawaniu infekcji górnych dróg moczowych u psów.
4. Psy i koty chore na cukrzycę wykazują statystycznie istotnie wyższą wartość RI, w porównaniu ze zwierzętami zdrowymi, co stanowi uzasadnienie dla dalszych badań nad nefropatią cukrzycową i jej nieinwazyjnym, wczesnym wykrywaniem u tych gatunków zwierząt.



## 7. PIŚMIENNICTWO

1. Anderson S., Jung F.F., Ingelfinger J.R.: Renal renin-angiotensin system in diabetes: functional, immunohistochemical, and molecular biological correlations. *Am J Physiol – Renal Physiol* 1993, 265(4), 477-486
2. Al-Kareemy E.A., Sobh M.A., Muhammad A.M.: Renal dysfunction in liver cirrhosis: renal duplex Doppler US vs. scintigraphy for early detection. *Clinical Radiology* 1998, 53(1), 44-48
3. Argalia G., D'Ambrosio F., Mignosi U., Migliorini D., Lucarelli F.: Doppler echography and color Doppler echography in the assessment of the vascular functional aspects of medical nephropathies. *Radiol. Med* 1995, 89(4), 464-469
4. Arima S., Ito S.: The mechanisms underlying altered vascular resistance of glomerular afferent and efferent arterioles in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2003, 18, 1966-1969
5. Atlas S.A.: The renin-angiotensin-aldosterone system: pathophysiological role and pharmacological inhibition. *JMCP* 2007, 13(8), 9-20.
6. Bardoux P., Bruneval O., Heudes D.: Diabetes-induced albuminuria: role of antidiuretic hormone as revealed by chronic V2 receptor antagonism in rats. *Nephrol Dial Transplant*. 2003, 18, 1755-1763
7. Barra J.G., Levenson J., Armentano R.L., Cabrera Fisher E.I., Pichel R.H., Simon A.: In vivo angiotensin II receptor blockade and converting enzyme inhibition on canine aortic viscoelasticity. *AJP-Heart* 1997, 272, 859-868
8. Bartges J., Polzin D.: *Nephrology and urology of small animals*. Wiley-Blackwell 2011, 4-5
9. Bech J.N., Nielsen C.B., Pedersen E.B.: Effects of systemic NO synthesis inhibition on RPF, GFR, UNa, and vasoactive hormones in healthy humans. *AJP – Renal Physiology* 1996, 270(5), 845-851
10. Bidani A.K., Griffin K.A.: Pathophysiology of hypertensive renal damage. Implications for therapy. *Hypertension* 2004, 44, 595-60
11. Biesenbach G., Zazgornik J.: Vascular disease in type II diabetes: Progression before and after commencing haemodialysis. *Nephrology* 1997, 3, 195-198

12. Bresnahan A.B., Dufek S., Wu S., Lianos E.: Changes in glomerular thromboxane A2 receptor expression and ligand binding following injury, *Kidney International* 1999, 55, 139-147
13. Brkljacic B., Kuzmic AC., Dmitrovic R., Rados M.: Doppler sonographic renal resistive index and resistance index ratio in children and adolescents with unilateral hydronephrosis. *Eur Radiol* 2002, 12, 2747-2751
14. Brkljacic B., Mrzljak V., Drinkovic I., Soldo D., Sabljar-Matovinovic M., Hebrang A.: Renal Vascular Resistance in Diabetic Nephropathy: Duplex Doppler US Evaluation. *Radiology* 1994, 192, 549-554
15. Brown S., Atkins C., Bagley R., Carr A., Cowgill L., Davidson M., Egner B., Elliott J., Henik R., Labato M., Littman M., Polzin D., Ross L., Snyder P., Stepien R.: Guidelines for the identification and evaluation and management of systemic hypertension in dogs and cats. *J Vet Intern Med* 2007, 21, 542-558
16. Bude R.O., Rubin J.M.: Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance. *Radiology* 1999, 211, 411-41
17. Carvalho C.F., Chammas M.C.: Normal Doppler velocimetry of renal vasculature in Persian cats. *J Feline Med Surg.* 2011, 13(6), 399-404
18. Carr A.P., Egner B.: Blood Pressure in Small Animals – Part 2\*: Hypertension, target organ damage, Heart and Kidney. *EJCAP* 2009, 19(1), 1-5
19. Chang Y.J., Chan P.C., Wang W.Y., Liu P.C.: Relationship between age, plasma rennin activity, and renal resistive index in dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 2010, 51(3), 335-337
20. Choi H., Won S, Chung W., Lee K., Eom K.: Effect of intravenous mannitol upon the resistive index in complete unilateral renal obstruction in dogs. *J Vet Intern Med* 2003, 17(2), 158-162
21. Careces A.V., Zwingerberger A.L., Aronson L.R., Mai W.: Characterization of normal feline renal vasculature anatomy with dual-phase CT angiography. *Vet Radiol & Ultrasound* 2008, 49(4), 350-356
22. Chiarelli F., Casani A., Verotti A., Morgese G., Pinelli L.: Diabetic nephropathy in children and adolescents: a critical review with particular reference to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Acta Paediatrica* 1998, 87, 42-45
23. Chudek J.: Diagnostyka ultrasonograficzna nadciśnienia naczyniowo-nerkowego. *Choroby Serca i Naczyń* 2008, 5(1), 31-36

24. Cobbold R.S.C., Veltink P.H., Wayne J.K.: Influence of beam profile and degree of insonation on the CW Doppler ultrasound spectrum and mean velocity. *IEEE transactions on sonics and ultrasonics* 1983, 30(6), 364-370
25. Czekalski S.: Jak chronić nerki i serce u chorych na cukrzycę i kiedy rozpocząć leczenie nerkozastępcze? *Przew Lek* 2007, 1, 46-52
26. Elliott J., Grauer G.F.: *Nefrologia i urologia psów i kotów*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2010.
27. Endlich K., Kuhn R., Steinhausen M., Dussel R.: Visualisation of serotonin effects on renal vessels of rats. *Kidney International* 1993, 43, 314-323
28. Evans D.H.: On the measurement of the mean velocity of blood flow over the cardiac cycle using Doppler ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 1985, 11(5), 735-41
29. Evans R., Bergstrom G., Lawrence A.J.: Effects of the vasopressin V1 agonist [PHE2, ILE3, ORN8] on regional kidney perfusion and renal excretory function in anesthetized rabbits. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1998, 32(4), 571-581
30. Falk T., Jönsson L., Olsen L.H., Pedersen H.D.: Arteriosclerotic changes in the myocardium, lung and kidney in dog with congestive heart failure and myxomatous mitral valve disease. *Cardiovascular Pathology* 2006, 15(4), 185-193
31. Fliser D., Wagner K.K., Loos A., Tsikas D., Haller H.: Chronic angiotensin II receptor blockade reduces (intra)renal vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2005, 16, 1135-1140
32. Fine L.G., Bandyopadhyay D., Norman J.T.: Is there a common mechanism for the progression of different types of renal disease other than proteinuria? Towards the unifying theme of chronic hypoxia. *Kidney International* 2000, 57, 22-26
33. Foley W.D., Erickson S.J.: Color Doppler flow imaging. *AJR* 1991, 156(1), 3-13
34. Galesic K., Sabljarić Matovinović R., Tomic M., Brkljačić B.: Renal vascular resistance in glomerular diseases – correlation of resistance index with biopsy findings. *Coll. Antropol.* 2004, 2, 667-674
35. Ghaffar A.E., Kaffas K. El, Hegazy R., Mostafa M.: Renal Doppler indices in diabetic children with insulin resistance syndrome. *Pediatr Diabetes* 2010, 11(7), 479-486
36. Gill R.W.: Measurement of blood flow by ultrasound: accuracy and source of error. *Ultrasound in Med. & Biol.* 1985, 11(4), 625-641
37. Gliga M.L.: Standard and Doppler Ultrasound of Diabetic Kidney. Światowy Kongres Nefrologiczny (22-25.05.2009, Mediolan, Włochy)

38. Goldstein R.E.: Infectious diseases and the kidney. 35<sup>th</sup> World Small Animal Veterinary Association Congress 2010.
39. Gottlieb R.H., Snitzer E.L., Hartley D.F., Fultz P.J. , Rubens D.J.: Interobserver and intraobserver variation in determining intrarenal parameters by Doppler sonography. *AJR* 1997, 168 (3), 627-631
40. Gólczewski T.: Na autonomiczny układ nerwowy wpływa dynamika zmian przepływu krwi. *Bio-Algorithms and Med-System* 2005, 1, 81-86
41. Greco D.S.: Managing the obese diabetic cat. XVII Kongres Med. Małych Zw. PSLWMZ, Lublin 2009
42. Grunert D., Schoning M., Rosendahl W.: Renal blood flow and flow velocity in children and adolescents: Duplex Doppler evaluation. *Eur J Pediatr* 1990, 149, 287-292
43. Grzeszczak W.: Cukrzyca – poważny problem nefrologiczny XXI wieku. *Postępy Nauk Medycznych* 2003, 1-2, 26-39
44. Gurel S., Akata D., Gurel K., Ozmen M.N.: Correlation between the renal resistive index (RI) and nonenhanced computed tomography in acute renal colic. *J Ultrasound Med* 2006, 25, 1113-1120
45. Gusbeth-Tatomir P., Covic A.: Causes and consequences of increased arterial stiffness in chronic kidney disease patients. *Kidney Blood Press Res* 2007, 30, 97-107
46. Haidet G.C., Wennberg P.W., Finkelstein S.M., Morgan D.J.: Effects of aging per se on arterial stiffness: systemic and regional compliance in beagles. *Am Heart J.* 1996, 32, 319-2
47. Harrison-Bernard L.M.: The renal renin-angiotensin system. *Advan in Physiol Edu* 2009, 33, 270-274
48. Hamano K.: Associations of renal vascular resistance with albuminuria and other macroangiopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2008, 31(9), 1853-1856
49. Heine G.H., Reichart B., Ulrich C., Kohler H., Girndt M.: Do ultrasound renal resistance indices reflect systemic rather than renal vascular damage in chronic kidney disease? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007, 22, 163-170
50. Hess R.S., Kass P.H., Winkle T.J. Van: Association between atherosclerosis and glomerulopathy in dogs. *Intern J Appl Res Vet Med.* 2006, 4(3), 224-231

51. Ikee R., Kobayashi S., Hemmi N., Imakiire T., Kikuchi Y., Moriya H., Suzuki S., Miura S.: Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology. *Am. J. Kidney Dis.* 2005, 46(4), 603-9
52. Irzmański R., Serwa-Stępień E., Barylski M., Banach M., Kowalski J., Pawlicki L.: Zaburzenia równowagi śródłonkowej w nadciśnieniu tętniczym. Rola peptydów natriuretycznych i endoteliny. *Kardiologia Polska* 2005, 63(4), 457-461
53. Jackson E.K., Gerkens J.F., Brash A.R., Branch R.A.: Acute renal artery constriction increases renal prostaglandin I<sub>2</sub> biosynthesis and renin release in the conscious dog. *JPET* 1982, 222 (2), 410-413
54. Kagawa Y., Hirayama K., Uchida E., Izumisawa Y., Yamaguchi M., Kotani T., Niiyama N., Yoshino T., Taniyama H.: Systemic atherosclerosis in dogs: Histopathological and immunohistochemical studies of atherosclerotic lesions. *J. Comp Path* 1998, 118, 195-206
55. Kakinuma Y., Kawamura T., Bills T., Yoshioka T.: Blood pressure independent effect of angiotensin inhibition on vascular lesions of chronic renal failure. *Kidney International* 1992, 42, 46-55
56. Kanwar Y.S., Wada J., Sun L., Xie P., Wallner E.I., Chen S., Chugh S., Danesh F.R.: Diabetic Nephropathy: Mechanisms of Renal Disease Progression. *Exp Biol Med* (Maywood) 2008, 233(1), 4-11
57. Kasprzak J.D., Braksator W., Gackowski A., Hoffman P., Plewka M., Płońska E., Szyszka A.: Polskojęzyczne nazewnictwo echokardiograficzne – rekomendacje Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Folia Cardiol.* 2005, 12(3), 241-244
58. Keogan M.T., Hertzberg B.S., Kliwer M.A.: Doppler Sonography in the diagnosis of antepartum pyelonephritis: value of intrarenal resistive index measurements. *J Ultrasound Med* 1996, 15, 13-17
59. Keogan M., Kliwer M.A., Hertzberg B.S., Long D.M. De, Tupler R.H., Carroll B.A.: Renal resistive indexes: variability in Doppler US measurement in healthy population. *Radiology* 1996, 199, 165-169
60. Kim S.H., Kim W.H., Choi B.I., Kim C.W.: Duplex Doppler US in patients with medical renal disease: resistive index vs creatinine level. *Clin Radiol.* 1992, 45(2), 85-87

61. Kim S., Iwao H.: Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacological Reviews* 2000, 52, 11-34
62. Kirkpantur A., Yilmaz R., Baydar D.E., Aki T., Cil B.: Utility of the Doppler ultrasound parameter, resistive index, in renal transplant histopathology. *Transplant Proc.* 2008, 40(1), 104-106
63. Kirsch M., Reusch C.: Urine characteristics in dogs with diabetes mellitus. Is there a diabetic nephropathy in the dog? *Tierarztl Prax.* 1993, 21(4), 345-348
64. Kmetec A., Peskar-Babnik D., Buturovic-Ponikvar J.: Time-dependent changes of resistive index in acute renal obstruction during nonsteroidal drug administration. *BJU Int.* 2002, 80, 847-850
65. Koenig A., Drobatz K.J., King L.G.: Hyperglycemic, hyperosmolar syndrome in feline diabetics: 17 cases (1995-2001). *J of Vet Emergency & Critical Care* 2004, 14(1), 30-40
66. Koma L.M., Kirberger R.M., Scholtz L.: Influence of normovolemic anemia on Doppler-derived blood velocity ratios of abdominal splanchnic vessels in clinically normal dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 2005, 46(5), 427-433
67. Kosiec-Tworus A.: Opracowanie norm przepływu krwi przez naczynia wewnątrznerkowe w populacji zdrowych kotów na podstawie badań ultrasonograficznych z zastosowaniem techniki dopplerowskiej. *Rozprawa doktorska* 2010
68. Krasieńska B., Tykarski A.: Wpływ leków hipotensyjnych na podatność tętnic w nadciśnieniu tętniczym. *Nowiny Lekarskie* 2002, 71(2-3), 176-183
69. Kraus M.S., Calvert C.A., Jacobs G.J., Brown J.: Feline diabetes mellitus: a retrospective mortality study of 55 cats (1982-1994). *J Am Anim Hosp Assoc.* 1997, 33(2), 107-111
70. Krumme B., Grotz W.: Determinants of intrarenal Doppler indices in stable renal allografts. *JASN* 1997, 8(5), 813-816
71. Krumme B.: Renal Doppler Sonography – Update in Clinical Nephrology. *Nephron ClinPract* 2006, 103, 24-28
72. Krzanowski M., Pilchta A.: Atlas ultrasonografii naczyń. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2000, wyd.2.
73. Lameire N.H., Matthys E., Kesteloot D., Waterloos M.A.: Effect of a serotonin blocking agent on renal hemodynamics in the normal rat. *Kidney International* 1990, 38, 823-829

74. Lefborn B.K., Adams W.H., Weddle D.L.: Mineralized arteriosclerosis in a cat. *Vet Radiol & Ultrasound* 1996, 37(6), 420-423
75. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.D.: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993, 329, 1456-62
76. Levy B.: Artery changes with aging: degeneration or adaptation? *Dialogues in Cardiovascular Medicine* 2001, 6(2), 104-109
77. Levey A.S., Coresh J., Balk E., Kausz A.T., Levin A., Steffes M.W., Hogg R.J., Perrone R.D., Lau J., Eknoyan G.: National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Ann Intern Med.* 2003, 139, 137-147
78. Lockhart C.J., Hamilton P.K., Quinn C.E., McVeigh G.E.: End-organ dysfunction and cardiovascular outcomes: the role of microcirculation. *Clinical Science* 2009, 116, 175-190
79. London G.M., Marchais S.J., Guerin A.P.: Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant* 2002, 17, 1713-1724
80. Łapiński R.: Rola endotelin w fizjologii i patologii nerek. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2003, 12(1), 81-86
81. Mallek R., Bankier A.A., Etele-Hainz A., Kletter K., Mostbeck G.H.: Distinction between obstructive and nonobstructive hydronephrosis: value of dieresis duplex Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 1996, 166(1), 113-117
82. Małek G.: Ultrasonografia dopplerowska. Zastosowania kliniczne. T. 1, Medipage, Warszawa 2003
83. Marques-Sampaio B.P.S., Pereira-Sampaio M.A., Henry R.W., Favorito L.A., Sampaio F.J.B.: Dog kidney: Anatomical Relationships Between Intrarenal Arteries and Kidney Collecting System. *The Anatomical Record* 2007, 290, 1017-1022
84. Matsumoto N., Ishimura E., Taniwaki H., Emoto M., Shoji T., Kawagishi T., Inaba M., Nishizawa Y.: Diabetes mellitus worsens intrarenal hemodynamic abnormalities in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Nephron.* 2000, 86(1), 44-51

85. Maulik D.: Spectral Doppler Sonography: Waveform Analysis and Hemodynamic Interpretation. Doppler Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Springer Verlag 2005.
86. Michel E., Zernikow B.: Gosling's Doppler Pulsatility Index revisited. Ultrasound in Med. & Biol. 1998, 24(4), 597-599
87. Milovanceva-Popovska M., Dzikowa S.: Progression of diabetic nephropathy: value of intrarenal resistive index (RI). Prilozi 2007, 28(1), 69-79
88. Morrow K.L., Mowafak D.S., Lappin M.R., Wrigley R.: Comparison of the resistive index to clinical parameters in dogs with renal disease. Vet. Radiol&Ultrasound 1996, 37 (3), 193-199
89. Mostbeck G.H., Kain R., Mallek R., Derfler K., Walter R., Hawelec L., Tscholakoff D.: Duplex Doppler sonography in renal parenchymal disease. Histopathologic correlation. J Ultrasound Med. 1991, 10, 184-194
90. Munana K.R.: Long-term complications of diabetes mellitus, Part I: Retinopathy, nephropathy, neuropathy. Vet Clin of North Am: Small Animal Practice 1995, 3(25), 715-730
91. Munagala V.K., Chari Y.T.H., Burnett J.C., Meyer D.M., Redfield M.M.: Ventricular Structure and Function in Aged Dogs With Renal Hypertension. A model of Experimental Diastolic Heart Failure. Circulation 2005, 111, 1128-1135
92. Murat A., Akarsu S., Ozdemir H., Yildirim H., Kalender O.: Renal resistive index in healthy children. Eur J Radiol 2005, 53(1), 67-71
93. Nicolle A.P., Sampedrano C.C., Fontaine J.J., Tessiel-Vetzel D., Goumi V., Pelligand L., Pouchelon J.-L., Chetboul V.: Longitudinal left ventricular myocardial dysfunction assessed by 2D Colour Tissue Doppler Imaging in a Dog with Systemic Hypertension and Severe Atherosclerosis. J. of Vet. Med. Sciences 2005, 52(2), 83-87
94. Novellas R., Espada Y., Gopegui R.R. de: Doppler ultrasonographic estimation of renal and ocular resistive and pulsatility indices in normal dogs and cats. Vet. Radiology & Ultrasound 2007, 48(1), 69-73
95. Novellas R., Gopegui R.R. de, Espada Y.: Effects of sedation with midazolam and butorphanol on resistive and pulsatility indices in healthy dogs. Veterinary Radiology & Ultrasound 2007, 48(3), 276-280



96. Novellas R., Gopegui R.R. de, Espada Y.: Increased renal vascular resistance in dogs with hepatic disease. *The Veterinary Journal* 2008, 178(20), 257-262
97. Novellas R., Gopegui R.R. de, Espada Y.: Determination of renal vascular resistance in dogs with diabetes mellitus and hyperadrenocorticism. *Vet Rec.* 2009, 163, 592 - 595
98. Novellas R., Gopegui R.R. de, Espada Y.: Assessment of renal vascular resistance and blood pressure in dogs and cats with renal disease. *Vet. Rec.* 2010, 166, 618-23
99. Nyland T.G., Matton J.S.: Diagnostyka ultrasonograficzna małych zwierząt. Galaktyka, Warszawa, 2007r.
100. Nyland T.G., Fisher P.E., Doverspike M., Hornof W.J., Olander H.J.: Diagnosis of urinary tract obstruction using duplex Doppler ultrasonography. *Vet.Radiology&Ultrasound* 1993, 34(5), 348-352
101. Opdenakker L., Oyen R., Vervloessem I., Goethuys H., Baert 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(8), 1429-1432
102. Ozcelik G., Polat T.B., Aktas S., Ceinkaya F.: Resistive index in febrile urinary tract infections: predictive value of renal outcome. *Pediatr Nephrol* 2004, 19(2), 148-152
103. Palmer J.M., Sandro M. Di: Diuretic Enhanced Duplex Doppler sonography in 33 children presenting with hydronephrosis. *J Urol.* 1995, 154(5), 1885-1888
104. Parolini C., Noce A., Staffolani E., Giarrizzo G.F., Costanzi S., Splendiani G.: Renal Resistive Index and Long-term Outcome in Chronic Nephropaties. *RSNA* 2009, 3, 888-896
105. Pelliccia P., Savino A., Cecamore C., Primavera A., Schiavone C., Chiarelli F.: Early Changes in Renal Hemodynamics in Children with Diabetes: Doppler Sonographic Findings. *J Clin Ultrasound.* 2007, 36(6), 335-40
106. Penninck D., D'Anjou M.-D., "Atlas of small animal ultrasonography", Blackwell Publishing 2008
107. Petrie A., Watson P.: Statistics for veterinary and animal science. Blackwell Publishing 2006

108. Perico N., Coja C., Corna D.: V1/V2 vasopressin receptor antagonism potentiates renoprotection of RAS inhibition in rats with renal mass reduction. *Kidney Int.* 2003, 64, 1163-1168
109. Platt J.F., Ellis J.H., Rubin J.M., Pietro M.A. Di, Sedman A.B.: Intrarenal arterial Doppler sonography in patients with nonobstructive renal disease: correlation of resistive index with biopsy findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1990, 154(6), 1223-1227
110. Platt J.F.: Duplex Doppler evaluation of native kidney dysfunction: obstructive and nonobstructive disease. *AJR Am J Roentgenol.* 1992, 158(5), 1035-1042
111. Poulsen Nautrup C.: Sono basics. Lernprogramm zur abdominalen Sonografie bei Hund und Katze (DVD), Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG, 2009
112. Radermacher J., Ellis S., Haller H.: Renal resistance index and progression of renal disease. *Hypertension* 2002; 39, 699-703
113. Rand J.S.: Canine and feline diabetes mellitus: Nature or Nurture? *The Journal of Nutrition* 2004, 134, 2072-2080
114. Remuzzi G., Perico N., Maria M., Ruggeneti P.: The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney International* 2005, 68, 57-65
115. Ribeiro M.O., Antunes E., Nucci G., Lovisolo S.M., Zatz R.: Chronic inhibition of nitric oxide synthesis. A new model of arterial hypertension. *Hypertension* 1992, 20, 298-303
116. Rifkin M.D. i wsp. Evaluation of renal transplant rejection by Duplex Doppler examination: value of the resistive index. *AJR* 1987, 148(4), 759-762
117. Ritz E.: Nephropathy in type 2 diabetes. *Journal of Internal Medicine* 1999, 245, 111-126
118. Rivers B.J., Walter P.A., Polzin D.J., King V.L.: Duplex Doppler estimation of intrarenal perirenal resistive index in dogs and cats with renal disease. *J Vet Intern Med.* 1997, 11(4), 250-260
119. Rivers B.J., Walter P.A., Letourneau J.G., Finlay D.E, Ritenour E.R., King V.L., O'Brien T.D., Polzin D.J.: Duplex Doppler estimation of resistive index in arcuate arteries of sedated normal female dogs: implications for use in the diagnosis of renal failure. *J Am Anim Hosp Assoc* 1997, 33(1), 69-76
120. Sajjarengpong K., Adirektaworn A.: The variations and patterns of renal arteries in dogs. *A./TJVM* 2006, 36(1), 39-46

121. Salahudeen A., Poovala V., Parry W.: Cisplatin induces N-acetyl cysteine suppressible F2-isoprostane production and injury in renal tubular epithelial cells. *JASN* 1998, 9, 1448-1455
122. Sauvain J.L., Bourscheid D., Pierrat V., Cuenin E., Chavanne C.: Duplex Doppler ultrasonography of intra-renal arteries. Normal and pathological aspects. *Ann Radiol* 1991, 34(4), 237-247
123. Scholbach T.: Color Doppler sonographic determination of renal blood flow in healthy children. *J Ultrasound Med.* 1999, 18, 599-564
124. Seguin M.A., Vaden S.L., Altier C., Stone E., Levine J.F.: Persistent urinary tract infections and reinfections in 100 dogs (1989-1999). *Journal of Vet Internal Medicine* 2003, 17(5), 622-631
125. Shokeir A.A., Abdulmaaboud M., Farage Y., Mutabagani H.: Resistive index in renal colic: the effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *BJU Int.* 1999, 84, 249-251
126. Sigirci A., Hallak T., Akyncy A., Temel I., Gulcan H., Aslan M., Kocer M., Kahraman B., Alkan A., Kutlu R.: Renal Interlobar Artery Parameters with Duplex Doppler Sonography and Correlation with Age, Plasma Renin, Aldosterone Levels in Healthy Children. *AJR* 2006, 186(3), 828-832
127. Soliman N.A., Saif A., Hamid A.A., Moustafa H.: Renal Duplex Doppler Ultrasonography in Patients with Recurrent UTI. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009, 20(5), 816-821
128. Steffes M.W.: Diabetic nephropathy in the uninephrectomized dog: Microscopic lesions after one year. *Kidney International* 1982, 21, 721-724
129. Stompór T.: Układ renina-angiotensyna-aldosteron w rozwoju i progresji przewlekłej niewydolności nerek. *Przew Lek* 2009, 5, 25-33
130. Stork J.E., Dunn M.J.: Haemodynamic role of thromboxane A2 and prostaglandin E2 in glomerulonephritis. *J Pharmacol Exp Ther* 1985, 233, 672-678
131. Struble AL., Feldman E.C., Nelson R.W., Kass P.H.: Systemic hypertension and proteinuria in dogs with diabetes mellitus. *J Am Vet Med Assoc.* 1998, 213(6), 822-5
132. Sugiura T., Wada A.: Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2009, 24(9), 2780-2785
133. Szatmari V., Sotonyi P., Voros K.: Normal duplex Doppler waveforms of major abdominal blood vessels in dogs: a review. *Vet Radiol & Ultrasound* 2001, 42 (2), 93-107

134. Takahashi T., Hisa H., Satoh S.: Serotonin-induced vasoconstriction in dog kidney. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1992, 20, 779-784
135. Takano R., Ando Y., Taniguchi N., Itoh K., Asao Y.: Power Doppler sonography of the kidney: Effect of Valsalva's maneuver. *Journal of Clinical Ultrasound* 2001, 29 (7), 384 – 388
136. Temizsoylu M.D., Bumin A., Kaya M., Alkan Z.: Radiographic and ultrasonographic evaluation of the upper urinary tract diseases in dogs: 22 cases. *Ankara Univ. Vet. Fak. Derg.* 2006, 53, 5-13
137. Terry J.D., Rysawy J.A., Frick M.P.: Intrarenal Doppler characteristics of aging kidneys. *J Ultrasound Med* 1992, 11(12), 647-51
138. Traczyk W., Trzebski A.: Fizjologia człowieka z elementami fizjologii klinicznej i stosowanej. *Wydawnictwo Lekarskie PZWL* 2010, s. 841-864
139. Tublin M.E., Tessler F.N., Murphy M.E.: Correlation between renal vascular resistance, pulse pressure and the resistive index in isolated, perfused rabbit kidneys. *Radiology* 1999, 213, 258-264
140. Tublin M.E., Bude R.O., Platt J.F.: Resistive Index in Renal Doppler Sonography: Where Do We Stand? *American Journal of Roentgenology* 2003, 180, 885-892
141. Ulrich J.C., York J.P., Koff S.A.: The renal vascular response to acutely elevated intrapelvic pressure: resistive index measurements in experimental urinary obstruction. *J Urol* 1995, 154(3), 1202-1204
142. Unal B., Bagcier S., Simsir I., Bilgili Y., Kara S.: Evaluation of differences between observers and automatic-manual measurements in calculation of Doppler parameters. *J Ultrasound Med.* 2004, 23(8), 1041-1048
143. Westerhof N., Stergiopoulos N., Noble M.I.N.: Snapshots of hemodynamics. An aid for clinical research and graduate education, Springer-Verlag 2010
144. Wierusz-Wysocka B.: Pathogenetic relationship between diabetic micro- and macroangiopathy. Part II. New opinions concerning pathogenesis of diabetic macroangiopathy. *Diabet. Prakt.* 2009, 10(5), 173–179
145. Wilson T.W., Kaushal R.D., Dubois M.: Prostaglandins, the kidney, and hypertension. *West J Med* 1990, 153, 168-172
146. Williams K.J.: Coronary arteriosclerosis with myocardial atrophy in a 13-year-old dog. *Vet Pathol.* 2003, 40(6), 695-7

147. Wolf G., Ritz E.: Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: Pathophysiology and indications. *Kidney International* 2005, 67, 799-812
148. Yanik L., Biller D., Hoskinson J., Armburst L.: Podstawy ultrasonografii doplerowskiej. *Weterynaria po Dyplomie* 2003, 4(3), 17-24
149. Yin F.C., Spurgeon H.A., Kallman C.H.: Age-associated alterations in viscoelastic properties of canine aortic strips. *Circulation Research* 1983, 53, 464-472
150. Zaleska-Dorobisz U.: Wskaźnik oporu naczyniowego (RI) chorobach układu moczowego u dzieci. Badania kliniczne z oceną przydatności RI w rozpoznawaniu i monitorowaniu leczenia. [rozprawa habilitacyjna] Wrocław : Akad. Med., 2006; 210s.

## 8. STRESZCZENIE

Rozwinięcie ultrasonografii w skali szarości o technikę dopplerowską było momentem przełomowym, pozwalającym na czynnościową ocenę narządów, w tym nerek. Analiza spektrum dopplerowskiego umożliwia nie tylko ocenę kierunku i prędkości przepływu krwi, ale również pośrednio dostarcza informacji między innymi na temat oporu naczyniowego (RI). Dzięki licznym badaniom z zakresu medycyny człowieka i pojedynczym publikacjom poświęconym medycynie weterynaryjnej, wiadomo, że u części pacjentów wskaźnik RI rośnie w przebiegu większości chorób mięszowych nerek, niedrożności dróg wyprowadzających mocz oraz w przebiegu nefropatii cukrzycowej.

Ze względu na brak zgodności w publikacjach innych autorów odnośnie górnej granicy RI u zdrowych zwierząt priorytetem powyższej pracy było jej ustalenie. Celem badania chorych zwierząt była ocena nerkowego oporu naczyniowego w czterech stadiach zaawansowania przewlekłej choroby nerek, w odmiedniczkowym zapaleniu nerek u psów oraz u psów i kotów z cukrzycą.

Łącznie przebadano 200 zwierząt (121 psów i 79 kotów) obojga płci i w różnym wieku. Wszystkie badania zostały przeprowadzone za pomocą aparatu do badań ultrasonograficznych Philips En Visor C, przy użyciu sondy liniowej i microconvex o zmiennych zakresach częstotliwości. Analizy widma dokonywano za pomocą ręcznego wyznaczania prędkości PSV i EDV. Wartość RI przyporządkowana danemu pacjentowi stanowiła średnią z co najmniej sześciu pomiarów (po 3 w jednej nerce).

U zwierząt zdrowych wykazano dodatnią korelację RI z wiekiem pacjentów. Na podstawie średniej wartości RI i odchylenia standardowego w grupach gatunkowych obliczono górną granicę normy wskaźnika oporu, nieznacznie różniącą się od podanych w materiałach źródłowych (0,71 dla psów i 0,68 dla kotów). W grupie zwierząt z przewlekłą chorobą nerek wykazano istotnie statystyczny wzrost RI ( $p < 0,05$ ) w stosunku do grupy kontrolnej, a osobniki, u których stwierdzono podwyższoną wartość RI spotykano również w pierwszym i drugim stadium zaawansowania choroby. Wzrost wskaźnika RI powyżej normy w co najmniej jednej nerce lub znacząca różnica RI między nerkami, może być traktowana obok poszerzenia miedniczki nerkowej jako ultrasonograficzny objaw infekcji górnych dróg moczowych. U pacjentów z cukrzycą (w szczególności u kotów) wykazano istotny statystycznie wzrost RI w porównaniu ze zwierzętami zdrowymi, nawet u zwierząt z bardzo krótką historią choroby.

Skurcz tętniczek oporowych w przebiegu chorób nerek, który ma miejsce na skutek czynników zapalnych, a w przypadku nefropatii cukrzycowej – szklwienia tętniczek, oraz działania angiotensyny II, prowadzi do tzw. przepływu pulsacyjnego, mającego niekorzystny wpływ na perfuzję tkanki nerkowej. Odzwierciedleniem tego stanu jest wzrost oporu naczyniowego, wykrywalny za pomocą badania doplerowskiego. Ocena hemodynamiki nerkowej może mieć znaczenie w kontekście planowania terapii przy pomocy leków z grupy inhibitorów ACE oraz blokerów receptora angiotensynowego, zwłaszcza w początkowych fazach zaawansowania przewlekłych chorób nerek.