

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
PEDIATRIE

COMPLICAȚIILE CARDIOVASCULARE LA POPULAȚIA
PEDIATRICĂ CU BOALĂ RENALĂ CRONICĂ ÎN STADIUL FINAL

-REZUMAT-

Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. BĂLGRĂDEAN MIHAELA

Student-doctorand:
FILIP CRISTINA

Cuprins

I.	Partea generală.....	pagina 3
1.	Boala renală cronică în populația pediatrică.....	pagina 3
1.1.	Incidență, etiogeneză și fiziopatologie.....	pagina 4
1.2.	Tablou clinic, diagnostic paraclinic, complicații și tratament.....	pagina 4
2.	Complicațiile cardiovasculare ale bolii renale cronice	pagina 5
2.1.	Modificări cardiace survenite în evoluția bolii renale cronice.....	pagina 5
2.1.1.	Hipertensiunea arterială.....	pagina 5
2.1.2.	Afectarea cordului (organ țintă)	pagina 7
2.2.	Afectarea vasculară indusă de boala renală cronică.....	pagina 8
2.2.1.	Creșterea rigidității arteriale.....	pagina 8
2.2.2.	Complicațiile accesului vascular.....	pagina 9
II.	Contribuția personală.....	pagina 9
3.	Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	pagina 10
4.	Afectarea cardiacă și vasculară la copiii cu boală renală cronică în stadiul final – incidență, metode de diagnostic, corelații clinico-paraclinice – studiu clinic.....	pagina 10
4.1.	Ipoteza de lucru și obiectivele specifice.....	pagina 10
4.2.	Material și metodă.....	pagina 12
4.3.	Rezultate, discuții și concluzii.....	pagina 19
5.	Concluzii și contribuții personale.....	pagina 28
	Bibliografie.....	pagina 31
	Anexe.....	pagina 34

LISTA CU ABREVIERI

ACC – arteră carotidă comună
ACI – arteră carotidă internă
AS – atriul stâng
BRC – boală renală cronică
BNP – brain natriuretic peptide
BUN – blood urea nitrogen
CAKUT – congenital anomalies of the kidney and urinary tract
CVC – cateter venos central
CW – continuous wave
DTDVS – diametru telediastolic ventricul stâng
FAV – fistula arterio-venoasă
FE – fracție de ejeție
GN - glomerulonefrită
HD - hemodializă
HTA – hipertensiune arterială
HVS – hipertrofie ventricul stâng
IMT – intima-media thickness
IVRT – isovolumetric ventricular relaxation time
KDIGO – Kidney Disease – Improving Global Outcomes
LVMI – left ventricle mass index
LWT – left wall thickness
MAPSE – mitral annular plane systolic excursion
PPVS – perete posterior ventricul stâng
PTH – parathormon
PW – pulsed wave
PWV – peak wave velocity
RFG – rată de filtrare glomerulară
SHU – sindrom hemolitic uremic
SIV – sept interventricular
SRAA - sistemul renină - angiotensină - aldosteron
TAd – tensiune arterială diastolică
TAs – tensiune arterială sistolică
TDI – Tissue Doppler Imaging
TSFR – terapie de supleere funcție renală
TVP – tromboză venoasă profundă

I. PARTEA GENERALĂ: Stadiul actual al cunoașterii

1. Boala renală cronică în populația pediatrică

Boala renală cronică este reprezentată de afectarea structurală ireversibilă a rinichilor asociată cu reducerea progresivă a funcției de filtrare glomerulară.

Definiția KDIGO a bolii renale cronice pediatrice se bazează pe îndeplinirea unuia dintre următoarele criterii [1] – Tabel 1.1:

- RFG < 60 ml/min per 1,73 m² persistentă mai mult de 3 luni
- Obiectivarea injuriei renale structurale sau funcționale (proteinurie)

Tabel 1.1. – Clasificarea bolii renale funcție de severitate (Levey&colab.-2005)

Stadiul	RFG (ml/min/1.73 m2)	Termeni înrudiți	Clasificare funcție de tratament
1	≥90	Albuminurie, proteinurie, hematurie	T (pacient cu transplant renal)
2	60-89	Albuminurie, proteinurie, hematurie	
3	30-59	Insuficiență renală cronică, Insuficiență renală precoce	
4	15-29	Insuficiență renală cronică, Insuficiență renală tardivă, pre – ESRD	
5	<15	Insuficiență renală stadiul final (ESRD), uremie	D (pacient cu dializă) -hemodializă - dializă peritoneală

1.1.Incidența, etiologia și fiziopatologia bolii renale cronice în populația pediatrică

Conform studiilor publicate recent în literatura de specialitate, incidența bolii renale cronice în populația pediatrică din Europa se situează în jurul valorii de 11-12/1.000.000 de copii, cu o preponderență masculină [2]. De asemenea prevalența bolii a crescut direct proporțional cu evoluția metodelor de tratament ce au îmbunătățit rata supraviețuirii. Incidența cazurilor de boală renală cronică ce necesită terapie de substituție a funcției renale în cadrul populației cu vârsta < 20 ani este de 9/100000 [3,4].

Principalele cauze ale bolii renale cronice pediatrice diferă semnificativ de cele care determină acest tip de afectare în cadrul populației adulte (Tabel 1.2). Principala etiologie incriminată (aproximativ 50% din cazuri) este reprezentată de anomalii congenitale ale rinichiului și tractului urinar (CAKUT) [3,5]. Factorii etiopatogenici mai rar întâlniți sunt sindromul nefrotic congenital, boala chistică renală, nefropatii ereditare, microangiopatiile trombotice (în special sindromul hemolitic uremic), nefrolitiază, nefrocalcinoză, tumora Wilms și bolile infecțioase cu afectare renală [3,5]. Cauzele structurale precum hipoplazia renală și valvele uretrale posterioare predomină în cadrul populației de vârstă mică. Numărul redus de nefroni întâlnit la prematuri este de asemenea o cauză importantă de progresie către boala renală cronică [2,6].

Malformațiile congenitale renale sunt caracterizate de o progresie mai lentă către boala renală cronică – stadiu final în comparație cu bolile glomerulare [4].

1.2.Tablou clinic, diagnostic paraclinic, complicații și tratament

Tabloul clinic al bolii renale cronice la copil variază în funcție de cauza afectării renale. Bolile renale congenitale sunt diagnosticate în cadrul evaluărilor ultrasonografice prenatale, permițând diagnosticul precoce și intervenția terapeutică. Copiii care suferă de nefronoftizie juvenilă familială pot avea manifestări extrem de nespecifice precum cefalee, letargie, anorexie, greață, polidipsie, poliurie și retard de creștere cu evoluție lentă pe parcursul mai multor ani.

Examenul clinic al pacienților care suferă de boală renală cronică poate releva paloare, retard de creștere staturo-ponderală, modificări osoase cauzate de osteodistrofia renală. Copiii cu stadii avansate ale bolii pot avea edeme, hipertensiune și alte semne de acumulare în exces a fluidelor extracelulare.

2. Complicațiile cardiovasculare ale bolii renale cronice

2.1. Modificări cardiace survenite în evoluția bolii renale cronice

2.1.1. Hipertensiunea arterială

Boala cronică de rinichi și hipertensiunea arterială sunt strâns corelate. Ca și factor primar de control al volumului intravascular, funcția rinichiului este esențială în menținerea nivelului normal al tensiunii arteriale. Până în prezent s-au efectuat numeroase studii care arată corelația dintre HTA și boala cronică de rinichi, cu contribuția hipertensiunii la progresia bolii renale către stadiul final [7]. Controlul HTA poate încetini sau opri declinul funcției renale astfel că acesta devine un obiectiv primordial în managementul bolii renale cronice. O problemă îngrijorătoare în cazul populației pediatrice este faptul ca HTA rămâne nediagnosticată (“HTA mascată”) sau este inadecvat controlată. Hipertensiunea asociată BRC este un factor independent de risc pentru progresia bolii renale și, de asemenea, contribuie la mortalitatea cardiovasculară a acestor copii [8].

Mecanismele etiopatogenice ale HTA în boala cronică de rinichi sunt multiple, un rol central având sistemul RAA, hypervolemia și retenția de sodiu (Fig.2.1).

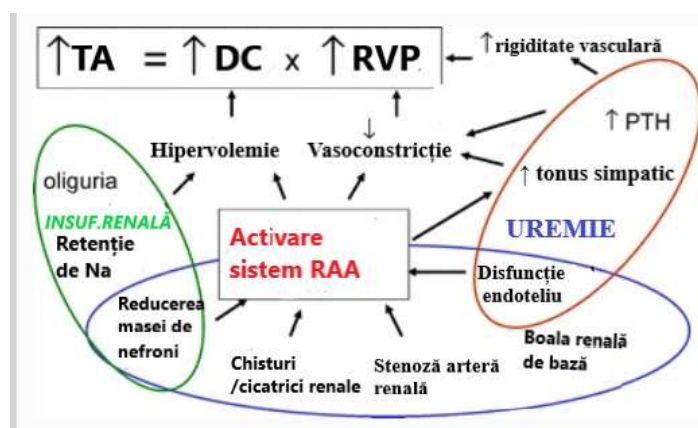


Fig.2.1. Mecanismele etiopatogenice ale HTA în boala renală cronică - *Pediatr Nephrol.* 2008 Mar;23(3):363-71 [9]

Efectele hipertensiunii asupra organelor țintă

Hipertensiunea arterială poate determina afectarea organelor țintă (rinichiul, ochiul, vasul și inima), prin:

- Apariția retinopatiei hipertensive (având drept rezultat deficite vizuale)
- Contribuția la progresia bolii renale
- *Creșterea masei ventriculului stâng* - hipertrofia miocardului ventriculului stâng datorită suprasolicitării acestuia preponderent prin creșterea postsarcinii (creșterea rezistenței vasculare periferice)
- *Creșterea grosimii intimă-medie la nivelul arterei carotide (IMT)* ; în populația pediatrică creșterea IMT la nivelul carotidei s-a corelat cu creșterea indexului de masă al ventriculului stâng (LVMI – left ventricle mass index), dovedind implicarea hipertensiunii în afectarea vaselor mari. [10].

2.1.2. Afectarea cordului (organ țintă) – fiziopatologie, metode de diagnostic

Hipertrofia ventriculului stâng (HVS)

Afectarea ventriculului stâng în boala renală cronică constă în apariția hipertrofiei de VS și a disfuncției acestuia (predominant diastolică).

Cel mai recunoscut parametru de afectare a cordului (ca și organ țintă) este **masa indexată a ventriculului stâng (LVMI)** [11]. Cele mai studiate măsurători ecocardiografice legate de structura și funcția VS sunt:

- **Masa VS**
- Relația dintre grosimea peretelui VS /masa VS și volumul cavității VS
 - **Grosimea relativă a peretelui VS** (relative wall thickness - RWT)
 - $RWT = 2 \times PWT / LVID$
(PWT=posterior wall thickness; LVID = LV internal diameter)
- **Fracția de ejeție a VS**

Conform Societății Americane de Ecocardiografie definiția HVS și a valorilor prag corelate cu prognostic nefavorabil la adulți sunt:

- HVS reprezintă masa VS $> 51 \text{ g/m}^2$ sau
- o masa a VS $> 115 \text{ g/arie suprafață corporală}$ pentru sexul masculin
- o masa a VS $> 95 \text{ g/arie suprafață corporală}$ pentru sexul feminin

Disfuncția diastolică a VS

Ecocardiografia TDI (Tissue Doppler Imaging) demonstrează afectarea umplerii și a complianței VS încă din stadiile precoce ale BRC. Prevalența disfuncției diastolice crește în rândul pacienților aflați în program de dializă cronică.

Disfuncția sistolică a VS

Disfuncția sistolică a VS cu pierderea progresivă de miocite și apariția fibrozei apare ca urmare a hipertrofiei VS secundară suprasarcinii de presiune și de volum la pacienții cu boală renală cronică.

Deși cu implicații mari asupra mortalității cardiovasculare, disfuncția sistolică a VS din boala renală cronică (în special la copii) nu a făcut obiectul unei cercetări științifice extinse, studiile focusându-se mai mult pe hipertrofia VS și disfuncția diastolică.

2.2.Afectarea vasculară indusă de boala renală cronică

Măsurătorile parametrilor de rigiditate/elasticitate vasculară oferă valoare predictivă adițională pentru evenimentele cardiovasculare majore și pentru mortalitate[12], alături de markerii de afectare a cordului în boala renală cronică.

2.2.1.Metode de diagnostic a rigidității arteriale

Cel mai utilizat marker de rigiditate vasculară este **viteza undei pulsului** (PVW – peak velocity wave) care reprezintă raportul dintre distanța parcursă de unda pulsului și timpul de parcurgere a acestei distanțe. Acest parametru de afectare

vasculară este bine studiat și standardizat pentru populația adultă, fiind prezent în Ghidul Societăților Europene de Cardiologie și de Hipertensiune Arterială (elaborat în 2018) ca și marker de afectare de organ țintă secundară hipertensiunii[13], fiind considerat un puternic predictor al evenimentelor majore cardiovasculare.

Distensibilitatea aortei

Distensibilitatea este un parametru care descrie capacitatea arterei de a se destinde în timpul sistolei și este definită ca raportul dintre modificarea relativă a ariei de secțiune a arterei (strain) și presiunea pulsului la acest nivel.

2.2.2.Complicațiile accesului vascular la copiii cu boală renală terminală

Accesul vascular corespunzător este un factor cheie în tratamentul copiilor aflați în program de hemodializa (HD) și este reprezentat de 3 variante [14]:

- catetere venoase centrale tunelizate (CVLs)
- fistule arterio-venoase (AVF)
- grafturi arterio-venoase (AVG) care folosesc material biologic sau protetic

Una dintre complicațiile principale ale AVF este formarea de **anevrisme** la nivelul vaselor fistulei [15]. Având în vedere că scopul creării unei fistule este reprezentat tocmai de dezvoltarea unei vascularizații cu calibru crescut, definiția noțiunii de anevrism este dificilă în această situație. **Pseudoanevrismul** apare în general la locul de puncție sau la anastomoză și este în esență reprezentat de un hematom care comunică cu lumenul vascular al fistulei. Cu timpul, acesta poate dezvolta un sac fibros dar acesta este lipsit de endoteliu sau de structuri ale peretelui vascular.

II. PARTEA SPECIALĂ: Contribuția personală

3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Ideea studiului a pornit de la faptul că în Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Maria Skłodowska Curie" există o Secție de Nefrologie pediatrică și un Centru de Hemodializă pentru copii unde sunt luați în evidență și dializați cronic în medie 15 copii/an. Patologia complexă a acestor copii și, în principal, complicațiile cardiovasculare ale acestora, au impus o strânsă colaborare între Compartimentele de Nefrologie și de Cardiologie Pediatrică pentru urmărirea și tratarea acestor copii, această experiență clinică conducând la ideea unui studiu observațional privind patologia cardiovasculară la acești pacienți.

Având în vedere că la o parte dintre copiii dializați se anticipează o perioadă de hemodializă lungă luând în calcul dificultatea transplantului la copiii cu masă corporală redusă sau la cei cu patologie complexă asociată, scopul final al studiului constă în îmbunătățirea metodelor de diagnostic precoce a complicațiilor cardiovasculare și inițierea tratamentului corespunzător tratării acestora. Prin fixarea unor parametri (clinici și ecografici) bine stabiliți de afectare cardiacă/vasculară necesar a fi evaluați la copiii cu BRC în stadiul final, acest studiu creează premisele unor studii viitoare privind evoluția în dinamică a patologiei cardiace și răspunsul la tratament.

4. Afectarea cardiacă și vasculară la copiii cu boală renală cronică în stadiul final – incidență, metode de diagnostic, corelații clinico -paraclinice

4.1 Ipoteza de lucru și obiectivele specifice

În studiul efectuat am urmărit pacienții de vârstă pediatrică internați în "Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Maria Skłodowska Curie" București cu diagnosticul de "Boală renală cronică în stadiul final" în decursul unei perioade de 6 ani (septembrie 2014 – septembrie 2020).

Studiul pe care l-am efectuat s-a bazat pe experiența personală în îngrijirea acestor pacienți (în colaborare cu medicul nefrolog pediatru) , patologia cardiacă a acestor copii reprezentând un domeniu de interes major în activitatea mea profesională.

Obiective:

- diagnosticarea afectării de organ țintă (disfuncție vasculară, disfuncție cardiacă) la copiii cu BRC stadiul 5:
 - scăderea distensibilității aortice
 - creșterea vitezei unde pulsului la nivelul aortei
 - creșterea masei indexate a ventriculului stâng (LVMI) cu apariția hipertrofiei VS
 - creșterea grosimii relative a peretelui miocardului VS cu apariția remodelării miocardice
- depistarea prezenței complicațiilor cardiace obiectivate prin ecocardiografie: pericardită, regurgități valvulare, disfuncție sistolică VS, disfuncție diastolică VS, dilatare AS
- depistarea modificărilor vasculare constând în:
 - creșterea grosimii intimă-medie la nivelul arterei carotide
 - apariția calcificărilor la nivelul arterelor carotide
- stabilirea unei corelații între prezența afectării vasculare și:
 - prezența/severitatea/controlul HTA
 - nivelul seric de PTH/ vitamina D/ fosfor/ calciu/NT-proBNP
 - modalitatea de dializă/vechimea dializei/diureză restantă
 - prezența afectării cardiace (definită ca remodelare VS/hipertrofie VS)
 - prezența complicațiilor cardiace asociate (disfuncție sistolică/diastolică, regurgități valvulare, dilatare AS, pericardită)
 - prezența altor modificări vasculare (creșterea IMT carotidă, calcificări carotidiene)
- stabilirea unei corelații între afectarea cardiacă (remodelare/hipertrofie VS) și:
 - prezența/severitatea/controlul HTA
 - nivelul seric de PTH/ vitamina D/ fosfor/ calciu/NT-proBNP
 - modalitatea de dializă/vechimea dializei/diureză restantă

- prezența afectării vasculare (scăderea distensibilității aortei/creșterea PWV la nivelul aortei)
- prezența complicațiilor cardiace asociate (disfuncție sistolică/diastolică, regurgitări valvulare, dilatare AS, pericardită)
- prezența altor modificări vasculare (creșterea IMT carotidă, calcificări carotidiene)
- Existența unei asocieri semnificative statistic între afectarea cardiacă și afectarea vasculară concomitentă la copiii hemodializați
- apariția complicațiilor vasculare legate de fistulele arterio-venoase și de liniile venoase centrale utilizate pentru hemodializă:
 - tromboze venoase centrale/ale segmentului venos al FAV
 - anevrisme/pseudoanevrisme ale fistulei
 - infecții
 - stenoze la nivelul fistulei
 - fenomen de furt vascular
- stabilirea unor valori cut-off pentru parametrii ecografici ai funcției vasculare (distensibilitate, viteza undei pulsului) drept prag pentru diagnosticul disfuncției vasculare
- stabilirea prevalenței complicațiilor vasculare și cardiace la copiii cu boală renală cronică

4.2. Material și metodă

- Studiu transversal observațional (de prevalență) unicentric
- Au fost incluși 42 de pacienți internați în Compartimentul de Nefrologie/Hemodializă al Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii “M.S. Curie” în perioada septembrie 2014 - septembrie 2020.

Criterii de includere:

- Vârsta sub 19 ani
- Boală renală cronică stadiul 5 în program de supleere renală
- Monitorizare de cel puțin 3 luni în clinică

Criterii de excludere:

- Patologie cardiacă intrinsecă asociată (independentă de boala renală)
- Alte patologii (asociate bolii renale) care pot determina afectarea funcției cardiace (infecții active, boli endocrinologice primare, neoplasme, etc) sau a funcției vasculare (vasculite)

Metodă:

Pacienții au fost evaluați cu ecograf Philips (CX50, Affiniti, IE 33, Epiq) cu transductor S5-1, S8-3 și 17-5, cu folosirea soft-urilor de ecocardiografie pediatrică și de ecografie vasculară, cu monitorizare EKG continuă pe durata examinării.

Au fost consemnate la momentul examinării: TA sistolică, TA diastolică, înălțime și greutate. În aceeași zi, după ședința de dializă, au fost recoltate probe biologice : calciu ionic, fosfor, hemoglobina , parathormon, vitamina D, NT - pro BNP.

Fiecare pacient a avut o singură evaluare ecografică vasculară și cardiacă completă cu măsurarea tuturor parametrilor incluși în protocolul studiului, parametri care au permis ulterior întocmirea bazei de date cu prelucrarea acestora pentru obținerea parametrilor urmăriți și a datelor statistice.

În vederea diagnosticării și urmăririi complicațiilor accesului vascular utilizat pentru hemodializă, pacienții au fost urmăriți în dinamică timp de 18 luni de la includerea în studiu (strict pentru acest obiectiv). Astfel, lotul de pacienți a fost împărțit în 2 subloturi (lotul 1 – pacienți cu FAV și lotul 2 – pacienți cu CVC) iar pacienții au fost urmăriți prin examen clinic și ecografie vasculară la nivelul FAV/veneii cateterului venos central (precum și axului venos profund proximal de accesul vascular) la interval de 6 luni, cu consemnarea complicațiilor diagnosticate ecografic sau clinic și a intervențiilor terapeutice efectuate sau necesare.

În vederea îndeplinirii obiectivelor studiului, s-au efectuat măsuratori/evaluări ale următorilor parametri ecografici:

- Grosime intimă-medie arteră carotidă comună (IMT-ACC)
- Grosime perete posterior ventricul stâng (PPVS) și sept interventricular (SIV)
- Diametru telediastolic ventricul stang (DTDVS)
- Diametru sistolic/diastolic aortă ascendentă – Fig.4.1

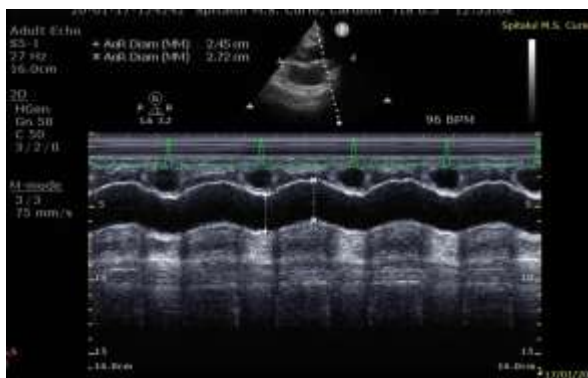


Fig.4.1 - Ecocardiografie M-mode – fereastră parasternal ax lung modificat – măsurarea diametrului sistolic/diastolic al aortei ascendente (arhivă personală, Spital M.S. Curie)

- Diametru sistolic/diastolic aortă descendentă
- Diametru antero-posterior atriu stâng
- Grosime lichid pericardic posterior de VS, lateral de VD, lateral de VS (telediastolic)
- Frație de ejeție VS (%) – s-a calculat prin metoda Simpson la pacienții care au prezentat modificări ale parametrilor M-mode și TDI sugestive pentru alterarea funcției sistolice a VS sau unde s-a apreciat vizual că există o alterare a cineticii VS; la restul pacienților (cu valori normale ale parametrilor M-mode și TDI corelați cu funcția sistolică) a fost consemnată ca fiind normală
- Calcificări la nivelul arterelor carotide - s-a consemnat prezența/absența acestora
- Diametrele venei și arterei fistulei arterio-venoase, diametru maxim al eventualelor zone anevrismale ale acestora

Măsurători ecocardiografie Doppler pulsat (PW)

Timpul de la debutul QRS până la debutul unei sistolice la nivelul valvei aortice - **T0 (QRS-VAo)** – Fig.4.2

- Timpul de la debutul QRS până la debutul unei sistolice la nivelul aortei ascendente - **T1(QRS-Aoasc)**

- Timpul de la debutul QRS până la debutul unei sistolice la nivelul aortei descendente - **T2(QRS-Aodesc)**



Fig.4.2 - Ecocardiografie Doppler pulsat la nivelul valvei aortice (secțiune apical 5 camere) – măsurători seriabile ale timpului de la debutul complexului QRS până la debutul fluxului prin valva aortică (T0) - arhivă personală, Spital M.S. Curie

- Timp de relaxare izovolumetrică (timpul măsurat de la închiderea valvei aortice până la deschiderea valvei mitrale) – **TRIV**
- **Unda E** - umplerea diastolică pasivă a VS
- **Unda A** - umplerea diastolică activă a VS – contracția atrială

Măsurători ecocardiografie tehnica TDI

- **Sm-lat** - Mișcarea sistolică a inelului mitral lateral
- **Unda E'** - umplerea diastolică pasivă a VS

Ecocardiografie Doppler color

- Regurgitare mitrală/aortică– s-a consemnat prezența acesteia (minim gradul I) sau absența acesteia

Ecografia vasculară – s-a examinat în imagini 2D, Doppler pulsat și Doppler color pentru diagnosticul:

- anevrismelor/pseudoanevrismelor fistulei
- trombozelor de fistulă arterio-venoasă sau ale venelor profunde din amonte de fistulă
- stenozelor la nivelul FAV
- prezenței eventualelor fenomene de furt vascular (de la nivelul /la nivelul fistulei)

Aria aortei ascendente/descendente am calculat-o conform formulei πR^2 ($\pi D^2/4$), unde D reprezintă diametrul aortei în sistolă/diastolă măsurat ecografic la nivelul

aortei ascendente/descendente și este egal cu dublul razei cercului ce reprezintă secțiunea transversală a aortei

Afectarea vasului ca organ țintă

Au fost utilizați drept parametri de rigiditate a aortei și de afectare de organ țintă (vasul) următorii parametri:

- **Distensibilitatea aortei** – parametru care descrie abilitatea arterei de a se destinde în timpul sistolei și este definită ca raportul dintre modificarea relativă a ariei de secțiune a arterei (strain) și presiunea pulsului la acest nivel [16,17] – Fig.4.3

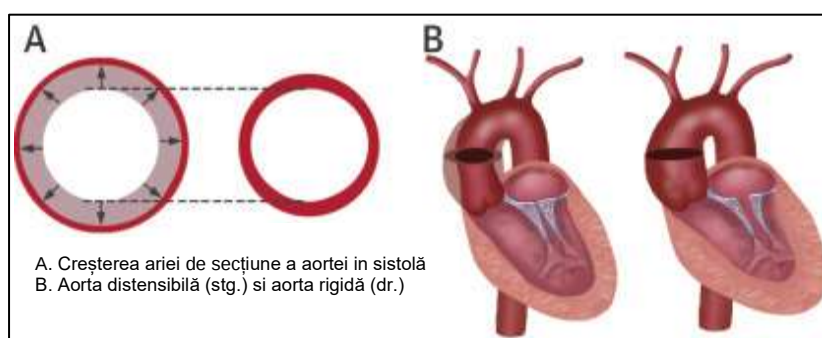


Fig. 4.3. Ilustrarea proprietății de distensibilitate a aortei – *J. Am. Coll of Cardiol*, 64(24), 2619–2629 [17]

- **Viteza unde pulsului (PWV)** – reprezintă viteza de propagare a unde de flux de-a lungul arterei și este calculată ca raportul dintre distanța dintre 2 puncte aflate de-a lungul vasului și timpul de tranzit necesar unde pentru a parcurge aceasta distanță [18]

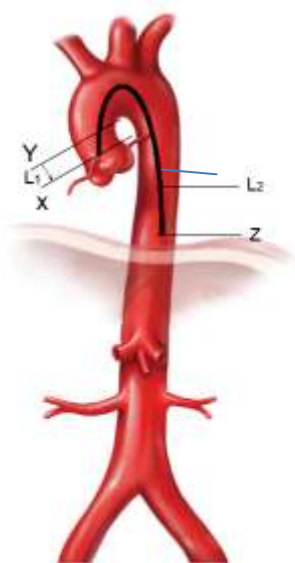


Fig.4.4. Reprezentare schematică a reperelor utilizate pentru calculul parametrilor de elasticitate vasculară (nivelul X – la nivelul valvei aortice; nivelul Y la nivelul aortei ascendente la 2 cm deasupra valvei; punctul Z la nivelul diafragmului; L1=distanța X→Y(2 cm), L2=distanța X→Z (calculată conform formulei)

În scopul studiului rigidității vasculare la copilul cu BRC în stadiul final, s-a stabilit drept obiectiv măsurătoarea parametrilor de complianță vasculară a aortei (**distensibilitatea aortei, viteza undei pulsului**) la 2 nivele [19] (Fig.4.4):

- **La nivelul aortei ascendente** – în punctul Y – stabilit a fi la 2 cm deasupra inelul valvei aortice
- **La nivelul aortei descendente** – în punctul Z – situat la nivelul diafragmului

S-a stabilit acest reper pentru măsurarea distensibilității aortei descendente și a vitezei undei pulsului (PWV) pentru a putea respecta un reper standard la fiecare pacient și datorită facilității de examinare ecocardiografică la acest nivel din fereastră substernală.

Având în vedere dificultatea de calcul a lungimii aortei (L2) de la nivelul valvei până la nivelul diafragmului (distanța X→Z) am efectuat un review în literatură pe marginea acestui subiect și am considerat că varianta de calcul expusă cel mai puțin la erori ar fi conform formulei [20]:

$L2 = \text{Lungimea aortei toracale (de la nivelul valvei aortice până la nivelul diafragmului)} = 1,7 \text{ cm} + 0,1 \times \text{înălțimea (cm)}^2$

Calcululele au fost efectuate conform formulelor omologate în literatura de specialitate [20,21]:

$$\text{Distensibilitate (10}^{-3} \text{ mm Hg}^{-1}) = (A_s - A_d) / A_d \times (TAs - TAd)$$

(A_s = arie secțiune transversală aortă în sistolă, A_d = arie secțiune transversală aortă în diastole, TAs/TAd = TA măsurată neinvaziv la brațul drept în sistolă/diastolă)

$$\text{Viteza undei pulsului (PWV)} = \Delta L / \Delta T$$

Lungimea aortei toracale ($L2$ = de la nivelul valvei până la nivelul diafragmului) = $1,7 \text{ cm} + 0,1 \times \text{înălțimea (cm)}^2$

Interpretarea rezultatelor parametrilor de disfuncție vasculară

Toți parametrii de disfuncție vasculară au fost raportați la valorile normale pentru vârstă raportate în literatură [21,22]; valorile PWV care depășeau **percentila 95** a valorilor normale pentru vârstă au fost încadrate ca și parametru de rigiditate vasculară crescută iar valori ale distensibilității aortice sub **percentila 5** pentru vârstă au fost considerate de asemenea marker de afectare vasculară.

Afectarea cordului ca organ țintă

Markerul pentru **afectarea de organ țintă (cordul)** a fost **masa indexată a ventriculului stâng (LVMI)**, parametru recunoscut în toate ghidurile actuale ca fiind un factor de prognostic important al morbidității și mortalității cardiovasculare [9].

Calculul masei ventriculului stâng s-a efectuat conform formulei de calcul omologate de Societățile de Ecocardiografie și s-a folosit softul implementat pe platforma <http://www.csecho.ca/wp-content/themes/twentyeleven-csecho/cardiomath> (Fig.4.5)



Fig.4.5.a – Măsurarea grosimii pereților VS prin ecocardiografie 2D, fereastră parasternal ax lung (pacient de 14 ani din lotul studiat) - arhivă personală, Spital M.S. Curie

Fig.4.5.b – Calculul LVMI pentru același pacient (LVMI 170 g/m² – HVS concentrică severă) - <http://www.csecho.ca/wp-content/themes/twentyeleven-csecho/cardiomath>

Calculul LVMI și a grosimii pereților miocardului VS permite stabilirea prezenței remodelării și hipertrofiei de ventricul stâng (HVS) și severitatea acesteia (ușoară/moderată/severă)

Disfuncția diastolică a VS a fost diagnosticată ecocardiografic pe baza următorilor parametri: raport E/A, raport E/E', timp de relaxare izovolumetrică (IVRT) [23]:

Disfuncția sistolică a VS a fost obiectivată pe baza următorilor parametri:

- Frație de ejeție (FEVS) scăzută (<50%)
- MAPSE (mitral anular plane systolic excursion) cu valoare sub limita normală pentru vârstă
- Parametri TDI de disfuncție sistolică (velocitatea miocardică măsurată la nivelul peretelui lateral ('S l') sub valoarea normală pentru vârstă)

Disfuncția sistolică a fost certificată pe baza fracției de ejeție scăzute asociată cu minim unul dintre ceilalți doi parametri enumerați, parametrii M mode și TDI raportându-se la valorile normale pentru vârstă.

4.3. Rezultate, discuții și concluzii

4.4.1 Abordul vascular și complicațiile acestuia

În urma acestui studiu au reieșit câteva puncte esențiale pentru prevenția și tratamentul complicațiilor AVF:

- Efectuarea de studii imagistice suplimentare (angio-CT) înainte efectuării unei AVF la copiii care au necesitat catetere venoase centrale multiple poate evidenția tromboze ocluzive/neocluzive pe trunchiurile venoase mari (în amonte de fistula programată a fi efectuată), care pot contraindica efectuarea unei AVF sau pot aduce argumente pentru găsirea unei alte localizări a AVF decât cea plănuită sau pentru intervenții chirurgicale de by-pass a segmentului trombozat

- Controlul eficient al HTA poate reduce rata de formare și de progresie a anevrismelor AVF
- Stabilirea unui algoritm de urmarire clinică și prin ecografie vasculară periodică la acești pacienți poate depista din timp apariția anevrismelor/pseudoanevrismelor, rata de progresie a acestora, apariția stenozelor sau trombozelor venoase, permițând astfel găsirea în timp util a unor soluții terapeutice
- Accesul la un serviciu de cardiologie/radiologie interventională cu abilități în efectuarea de proceduri endovasculare la nivelul fistulelor arterio-venoase (dilatarea stenozelor vasculare, implantare de stenturi/stent – grafturi pentru excluderea anevrismelor, etc) poate reprezenta un beneficiu major pentru cazuri selectionate.

4.4.2. Disfuncția cardiacă la copiii cu boala renală cronică terminală

Prin prisma diagnosticării disfuncției cardiace (definită ca prezența remodelării sau hipertrofiei ventriculare stabilite pe baza LVMI și a grosimii relative a pereților VS) și corelației acesteia cu parametrii clinici și ecografici studiați, studiul a permis formularea mai multor concluzii cu implicații în practica clinică curentă:

- Prevalența afectării cardiace este semnificativ crescută în rândul copiilor cu boală renală cronică (76,19%). Prin urmare, aceștia necesită un algoritm de investigații cardiologice (care să includă ecocardiografie și ecografie vasculară conform protocolului descris în studiu) care să permită diagnosticul și tratamentul precoce al bolii cardiace
- Există o strânsă corelație între prezența și severitatea HTA și afectarea cardiacă, 84,4% dintre pacienții cu afectare cardiacă fiind hipertensivi; astfel, devine esențial diagnosticul precoce și tratamentul eficient al HTA, precum și urmărirea ecografică a consecințelor acesteia
- Nu există o predispoziție legată de vârstă sau sex pentru afectarea cardiacă
- Afectarea cardiacă nu se corelează cu vechimea dializei sau cu tipul de dializă

- Masa indexată a VS este parametrul cel mai util pentru diagnosticul afectării cardiace; având în vedere determinarea facilă a acesteia (cu ajutorul softurilor implementate la nivelul ecografelor sau accesibile pe platformele Societăților de Ecocardiografie) se consideră extrem de utilă determinarea uzuală a acesteia în cadrul evaluărilor ecocardiografice efectuate acestor pacienți
- Studiul a arătat că HTA severă se corelează cu patternul concentric al HVS; astfel, 85,71% dintre pacienții cu HTA stadiul 2 aveau HVS concentrică, restul pacienților dezvoltând HVS excentrică. Studiile din literatură arată că hipertrofia concentrică conferă riscul cardiovascular cel mai ridicat dintre toate tipurile de remodelare ventriculară [24].
- Există pacienți fără diagnostic de HTA dar cu prezența remodelării/hipertrofiei de VS; în studiul prezentat, 15,6% dintre pacienții cu afectare cardiacă (5 pacienți) nu aveau diagnostic de HTA, dar prezentau remodelare miocardică sau hipertrofie ușoară. De remarcat este faptul că acești 5 pacienți nu prezentau afectare vasculară (a vaselor mari). În acest context, având în vedere mecanismele fiziopatologice implicate în apariția afectării cardiace, se poate suspecta, cu mare probabilitate, că acești pacienți aveau HTA nediagnosticată ('mascată'). Astfel, se conturează cu claritate ideea necesității monitorizării repetate, în dinamică, a valorilor tensionale în regim ambulatoriu pe intervale de 24 de ore, cu interpretarea corectă a acestora în context clinic (comportament dipper/non-dipper, raportare la momentul ședinței de dializă, patologii asociate la momentul monitorizării, raportarea precisă a valorilor TA pe percentile de vârstă). O altă discuție ar putea fi legată de o eventuală necesitate a scăderii nivelului prag al diagnosticului de HTA (de exemplu la nivelul percentilei 90 pentru vârstă) în cazul pacienților cu boală renală cronică, dar acest lucru necesită studii dedicate care să ateste această recomandare.
- Disfuncția diastolică este prezentă la o proporție semnificativă de pacienți (în cazul studiului nostru la 38.09% din totalul pacienților); aceasta a apărut exclusiv la copiii care prezentau remodelare sau hipertrofie de VS. Apariția și

gradul de severitate al disfuncției diastolice se corelează pozitiv cu masa indexată a VS (cu hipertrofia VS) sau cu greșterea grosimii relative a peretelui VS (remodelare cardiacă). 16 dintre cei 32 de pacienți cu afectare cardiacă prezentau disfuncție diastolică a VS, predominant de tip relaxare întârziată. Tipurile de disfuncție diastolică avansată (pattern pseudonormal/restrictiv) s-au corelat cu creșterea semnificativă a LVMI și în special cu tipul concentric al HVS.

- Rezultatele studiului au conturat clar implicațiile fiziopatologice ale HTA și secvența modificărilor cardiace în dinamică, cu apariția inițială a HTA, cu remodelare/hipertrofie consecutivă, urmată în evoluție de dezvoltarea disfuncției diastolice a VS. Odată ajunși în această etapă, o parte dintre pacienți ajung să prezinte insuficiență cardiacă clinic manifestă. În cadrul prezentului studiu, un procent de 31% dintre pacienți prezentau fenomene clinice de insuficiență cardiacă, toți acești pacienți prezentând disfuncție diastolică, însoțită sau nu de disfuncție sistolică.
- Disfuncția sistolică se corelează cu masa indexată a VS; astfel, în cadrul studiului, cei 3 pacienți care au prezentat disfuncție sistolică prezentau LVMI mult crescut, doi dintre aceștia având HVS concentrică severă iar cel de-al treilea prezenta HVS excentrică severă.
- Dilatarea AS se corelează semnificativ statistic cu afectarea cardiacă, atât pe baza Z-score cât și pe baza diametrului antero-posterior al atriului raportat la valorile normale pentru masa corporală. Dilatarea AS poate fi plurifactorială în cazul acestor pacienți, putându-se lua în calcul și hipervolemia și regurgitățile valvulare.
- Nivelele crescute de fosfor seric se corelează strâns cu prezența disfuncției cardiace. În urma studiului reiese că fosforul este un factor etiopatogenic major implicat în apariția disfuncției cardiace (dar și vasculare!) ducând la concluzia necesității unui tratament agresiv de scădere a nivelului fosforului seric, ca parte a protocolului privind profilaxia afectării cardiace la acești pacienți.

- NT - ProBNP este un marker foarte util în diagnosticul și urmărirea pacienților cu afectare cardiacă, nivelele crescute ale NT-proBNP fiind semnificativ crescute la pacienții cu afectare cardiacă. Este necesară continuarea cercetării legate de implicațiile hipervolemiei și ale funcției renale restante în modificarea nivelului seric de NT-proBNP la acești pacienți.
- Afectarea cardiacă nu se corelează cu nivelurile hemoglobinei, parathormonului sau vitaminei D serice. Astfel, nivelul fosforului seric pare mult mai important în urmărirea pacienților dializați decât nivelul parathormonului seric, legat de prevenția și evoluția afectării cardiace.
- Afectarea cardiacă se corelează cu creșterea PWV peste percentila 95 la nivelul aortei descendente. Chiar dacă nu există corelație pozitivă independentă pentru fiecare dintre ceilalți parametri (PWV peste percentila 95 la nivelul aortei ascendente și distensibilitatea sub percentila 5 la nivelul aortei ascendente/d descendente), afectarea cardiacă este corelată pozitiv cu afectarea vasculară, așa cum a fost definită aceasta în cadrul studiului (modificarea semnificativă a PWV sau a distensibilității la nivelul aortei ascendente sau descendente). În acest fel, studiul a obiectivat prezența afectării vasculare la 46,8% dintre pacienții cu afectare cardiacă.

4.4.3. Disfuncția vasculară la copiii cu boala renală cronică terminală

- Afectarea vasculară nu se corelează cu vechimea dializei, cu tipul de suplere a funcției renale (hemodializă versus dializă peritoneală) sau cu diureza restantă
- Prezența afectării vasculare are o puternică corelație pozitivă cu prezența HTA, severitatea HTA și lipsa controlului eficient al valorilor TA, sugerând importanța controlului strict al valorilor tensionale precum și necesitatea investigațiilor pentru diagnosticarea disfuncției vasculare la pacienții hipertensivi.

- Există o asociere semnificativă statistic între indexul de masă al VS și afectarea vasculară, argumentând căile fiziopatologice comune și interrelația dintre afectarea cardiacă și vasculară.
- Disfuncția vasculară se corelează pozitiv cu prezența și severitatea HVS, în rândul pacienților cu afectare vasculară predominând HVS severă și tipul concentric de hipertrofie ventriculară. Astfel, studiul aduce argumente pentru riscul cardiovascular crescut conferit de patternul concentric al HVS.
- Nu s-a constatat asocierea disfuncției sistolice a VS cu afectarea vasculară (la limita semnificației statistice); în schimb, există o asociere semnificativă cu prezența disfuncției diastolice a VS
- O altă concluzie importantă a studiului este legată de corelația pozitivă între afectarea vasculară (definită prin PWV/distensibilitate) și creșterea IMT la nivelul carotidei. Astfel, se crează premisele pentru studii viitoare privind valoarea IMT privind disfuncția vasculară la copii (similar cu populația adultă) precum și pentru studii comparative ale IMT și distensibilității/PWV în vederea stabilirii parametrilor optimi pentru diagnosticul disfuncției vasculare.
- Disfuncția vasculară se corelează cu prezența calcificărilor carotidiene.
- Nivelul crescut al fosforului seric este în strânsă legătură cu disfuncția vasculară, subliniind rolul esențial al acestuia în mecanismele fiziopatologice care determină disfuncția vasculară. Astfel, putem concluziona că menținerea unui nivel al fosforului cât mai aproape de valoarea normală trebuie să reprezinte un scop primordial încă din stadiul predialitic al bolii renale.
- Boala vasculară nu se corelează cu nivelul hemoglobinei, al PTH sau al vitaminei D serice.
- Valoarea crescută a NT-proBNP se asociază cu prezența afectării vasculare, cel mai probabil în contextul asocierii bolii vasculare cu afectarea cardiacă (în cazul studiului nostru, toți copiii cu afectare vasculară asociau afectare cardiacă concomitentă).

- Afectarea vasculară la copiii cu boală renală cronică este frecventă, în studiul de față fiind prezentă la un procent de 35,7% (15 pacienti din totalul de 42) pe baza criteriilor stabilite pentru PWV și distensibilitate.
- Având în vedere faptul că toți pacienții cu afectare vasculară aveau PWV > percentila 95 și doar 60% dintre aceștia aveau distensibilitatea scăzută sub percentila 5 (fie la nivelul aortei ascendente, fie la nivelul celei descendente) se poate discuta despre o posibilă specificitate mai scăzută a PWV (ca marker de diagnostic al afectării vasculare) sau de o sensibilitate mai redusă a distensibilității (în contextul criteriilor stabilite de prezentul studiu pentru acești parametri). În acest context, este nevoie de studii suplimentare pentru compararea acestor parametri și stabilirea valorilor cut-off de diagnostic care să asigure sensibilitatea /specificitatea optimă a acestor parametri.
- Având în vedere faptul că *toți* pacienții care aveau valori crescute ale PWV (peste percentila 95 a valorilor normale pentru vârstă) prezentau afectare cardiacă (versus un procent de 63% dintre cei fără afectare vasculară care prezentau afectare cardiacă), se pot discuta două aspecte: fie afectarea elasticității vaselor *mari* apare mai tardiv în evoluția bolii renale decât afectarea cardiacă, fie valoarea cut-off stabilită la percentila 95 este prea ridicată și necesită o ajustare la un prag inferior pentru a crește specificitatea metodei de determinare a afectării vasculare prin măsurarea PWV.
- În urma rezultatelor studiului, se poate discuta despre valoarea distensibilității aortei ca marker al funcționalității aortei strict la nivelul la care s-au făcut măsurătorile ecografice, în timp ce viteza undei pulsului reflectă într-o anumită măsură proprietățile aortei pe întreaga lungime a segmentului pe care se calculează PWV. Astfel, s-ar putea specula faptul că sensibilitatea distensibilității aortei ca metodă de diagnostic al afectării vasculare este redusă comparativ cu valoarea PWV.
- O altă concluzie importantă a studiului este legată de afectarea mai frecventă a aortei descendente față de aorta ascendentă, aspect care poate fi corelat cu structura peretelui aortic la nivel aortei proximale/distale și confirmă apariția

initială a modificărilor bio-mecanice la nivelul aortei distale și progresia ulterioară a acestora către segmentele proximale, similar afectării descrise la nivelul aortei odată cu avansarea în vârstă a populației adulte [25].

- Cel mai important avantaj al metodei de calcul al PWV utilizată în acest studiu constă în posibilitatea măsurării vitezei unde pulsului pe un segment scurt al aortei ascendente, lucru care nu poate fi obținut prin metoda substracției digitale, mult mai frecvent utilizată în special la populația adultă. De altfel, studiul a utilizat acest avantaj (determinând PWV la nivelul aortei ascendente proximal) și a demonstrat prezența disfuncției vasculare într-un procent mai mic la nivelul aortei ascendente comparativ cu aorta descendentă (sub rezerva timpilor reduși de parcurgere pe distanță mică la nivelul aortei ascendente care pot conduce la erori de măsurare).

Studiile efectuate după anul 2000 și focusate pe problematica riscului cardiovascular la copiii cu boală renală terminală au confirmat, ca și studiul de față, creșterea valorilor PWV la acești pacienți [26,27]; majoritatea acestor studii au utilizat metoda substracției pentru calculul lungimii aortei, nici unul dintre studii neutilizând metoda folosită în prezentul studiu (formula obținută de Jo Co.&colab.-2010).

În nici un studiu nu s-a găsit o asociere atât de strânsă între prezența disfuncției vasculare și afectarea cardiacă; în studiul de față toți pacienții cu afectare vasculară prezentau și afectare cardiacă concomitentă, obiectivată ecografic prin prezența remodelării VS și a hipertrofiei.

În 2009, American Heart Association (AHA) a subliniat importanța standardizării de metode neinvazive pentru cuantificarea riscului cardiovascular în populația pediatrică, punând accent pe utilitatea PWV ca marker de afectare de organ țintă [2]. Cea mai mare problemă în determinarea acestui parametru este legată de dificultatea determinării lungimii aortei, aceasta fiind și principalul dezavantaj al prezentului studiu, care a folosit o metodă nestandardizată de calcul a lungimii aortei, ușor de aplicat dar care necesită studii ulterioare pentru confirmarea valorii acestei metode.

Prin prisma acestui studiului, putem aprecia o posibilă succesiune a proceselor fiziopatologice la nivel vascular, cu apariția afectării inițiale a vaselor mici periferice din circulația sistemică, cu HTA și HVS consecutive acestor modificări (prin creșterea postsarcinii VS) și ulterior cu apariția afectării vaselor mari (aorta) din distalitate către proximitate. Înțelegerea mecanismelor fiziopatologice și a interrelatiei dintre afectarea vasculară și cea cardiacă ne permite să intervenim cu măsuri de tratament și prevenție specifice fiecărei etape din procesul fiziopatologic și estimarea severității afectării cardiovasculare și a riscului cardiovascular pe termen lung.

Limitele studiului:

- Măsurătorile diametrelor și timpilor efectuate în cadrul examinărilor ecografice necesită multă acuratețe și sunt foarte consumatoare de timp; datorită formulelor de calcul folosite (în special calculul ariei aortei), erori mici de măsurare pot determina erori relativ mari în calculul final. Pentru a reduce cât mai mult posibil erorile de calcul, măsurătorile timpilor și diametrelor introduse în calcul au reprezentat o medie a 5 măsuratori succesive.
- Pentru calculul vitezei unde pulsului am folosit o metodă nestandardizată de măsurare a lungimii aortei toracale, formula folosită în acest studiu fiind preluată din literatura de specialitate (Jo & colab. - 2010). De menționat că nu există o metodă standardizată de calcul a unde pulsului la copil, măsurătorile efectuate pe loturi relativ restrânse de copii utilizând o metodă folosită la adult și bazată pe o măsurătoare estimativă a lungimii traiectului aortei.
- Lipsa urmăririi în dinamică a parametrilor studiați care ar fi putut conferi o valoare prognostică mai mare și ar fi putut stabili rata de progresie a afectării cardiovasculare și eventual răspunsul la tratament
- Prezența fistulelor arterio-venoase la un subgroup de pacienți ar putea influența atât rata de apariție sau severitatea HTA/HVS, cât și măsurătorile nivelului de NT-proBNP

- Măsurătorile ecocardiografice pot fi influențate de statusul hipervolemic variabil al acestor pacienți; pentru diminuarea efectelor acestui factor, pacienții au fost examinați *după* efectuarea ședinței de hemodializă

Avantajele studiului:

- Aduce informații importante privind metodele de diagnostic precoce ale complicațiilor cardiovasculare la copiii cu boală renală cronică, creând astfel ideea necesității investigării imagistice mai extinse și precoce a copilului diagnosticat cu BRC
- Are implicații terapeutice importante, decelând complicații cardiovasculare în stadiul subclinic și creând premisa inițierii tratamentului protector cardiovascular din stadiul precoce al bolii
- Aduce date noi, puțin studiate și vizibile în literatură despre patologia cardiovasculară la pacienții pediatrici cu boală renală cronică în program de supleere renală pe un lot relativ consistent de pacienți dacă luăm în calcul populația restrânsă care suferă de această patologie la vârstă tânără și care nu beneficiază de transplant renal în primele luni după inițierea dializei, permițând astfel apariția complicațiilor cardiovasculare în evoluția bolii.
- Susține utilitatea unui protocol de diagnostic imagistic (constând în măsurători ale unor parametri ecocardiografici și calculul unor markeri de elasticitate vasculară) care nu necesită costuri financiare ridicate; se apreciază că raportul cost/eficiență al unui astfel de protocol este permisiv pentru toate clinicile care au în îngrijire pacienți pediatrici cu BRC, necesitând desigur existența unui ecocardiograf (cu standard înalt de calitate a imaginii și cu softuri corespunzătoare implementate) precum și a unui specialist cardiolog cu abilități în ecocardiografie și ecografie vasculară.

5. Concluzii finale și contribuții personale

- Pe baza documentării efectuate , prezentul studiu este singurul care folosește această metodă de calcul a PWV la nivelul aortei la copiii dializați, respectiv o metodă bazată exclusiv pe măsurători ecocardiografice și care utilizează o formulă de calcul a lungimii aortei toracale preluată din literatura și ușor de aplicat la copii.
- Scopul practic al studiului a constatat în întocmirea unui algoritm accesibil și practic de evaluare cardiologică extinsă a populației pediatrice cu BRC în stadiu final, cu scopul detectării precoce a afectării de organe țintă și inițierii precoce a tratamentului cardioprotectiv chiar în absența manifestărilor clinice de insuficiență cardiacă și/sau a HTA
- În urma studiului reiese necesitatea stabilirii unor valori cut-off (raportat la valorile considerate normale pe percentile de vârstă) a vitezei unde pulsului pentru a putea încadra acest parametru ca și criteriu de disfuncție vasculară (afectare de organ țintă) la copil , pe modelul ghidurilor în vigoare pentru populația de vârstă adultă. În cadrul studiului s-a propus stabilirea cut-off-ului la percentila 95 pentru vârstă, deasupra acestei valori considerându-se a fi prezentă afectarea vasculară.
- Studiul a evaluat valoarea diagnostică a distensibilității aortei ca marker al disfuncției vasculare (la un cut-off stabilit sub percentila 5 pentru vârstă) și corelația acesteia cu viteza unde pulsului la copiii cu boală renală cronică și disfuncție vasculară
- Acest studiu a analizat corelația dintre afectarea cardiacă și cea vasculară (ca afectare de organe țintă) la copiii cu boală renală terminală, subiect de cercetare care se regăsește extrem de limitat dezvoltat în literatura de specialitate.
- Studiul comparativ al afectării aortei la nivelul segmentului ascendent comparativ cu cel descendent la copiii cu boala renală nu a reprezentat ținta nici unui alt studiu de cercetare până în prezent, conform documentării efectuate în literatura de specialitate

Bibliografie selectivă:

1. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005 Jun;67(6):2089-100. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x. PMID: 15882252.
2. Becherucci F, Roperto RM, Materassi M, Romagnani P. Chronic kidney disease in children. *Clin Kidney J.* 2016 Aug;9(4):583-91. doi: 10.1093/ckj/sfw047. Epub 2016 Jun 5. PMID: 27478602; PMCID: PMC4957724.
3. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol.* 2012 Mar;27(3):363-73. doi: 10.1007/s00467-011-1939-1. Epub 2011 Jun 29. Erratum in: *Pediatr Nephrol.* 2012 Mar;27(3):507. PMID: 21713524; PMCID: PMC3264851.
4. Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol.* 2007 Dec;22(12):1999-2009. doi: 10.1007/s00467-006-0410-1. Epub 2007 Feb 20. PMID: 17310363; PMCID: PMC2064944.
5. Vivante A, Hildebrandt F. Exploring the genetic basis of early-onset chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2016 Mar;12(3):133-46. doi: 10.1038/nrneph.2015.205. Epub 2016 Jan 11. PMID: 26750453; PMCID: PMC5202482.
6. Schreuder MF. Safety in glomerular numbers. *Pediatr Nephrol.* 2012 Oct;27(10):1881-7. doi: 10.1007/s00467-012-2169-x. Epub 2012 Apr 25. PMID: 22532329; PMCID: PMC3422453.
7. Mitsnefes M, Ho PL, McEnery PT. Hypertension and progression of chronic renal insufficiency in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *J Am Soc Nephrol.* 2003 Oct;14(10):2618-22. doi: 10.1097/01.asn.0000089565.04535.4b. PMID: 14514740.
8. Chavers BM, Li S, Collins AJ, Herzog CA. Cardiovascular disease in pediatric chronic dialysis patients. *Kidney Int.* 2002 Aug;62(2):648-53. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00472.x. PMID: 12110030.
9. Hadtstein C, Schaefer F. Hypertension in children with chronic kidney disease: pathophysiology and management. *Pediatr Nephrol.* 2008 Mar;23(3):363-71. doi: 10.1007/s00467-007-0643-7. Epub 2007 Nov 8. PMID: 17990006; PMCID: PMC2214827.
10. Sorof JM, Alexandrov AV, Cardwell G, Portman RJ. Carotid artery intimal-medial thickness and left ventricular hypertrophy in children with elevated blood pressure. *Pediatrics.* 2003 Jan;111(1):61-6. doi: 10.1542/peds.111.1.61. PMID: 12509555.
11. Ulinski T, Genty J, Viau C, Tillous-Borde I, Deschênes G. Reduction of left ventricular hypertrophy in children undergoing hemodialysis. *Pediatr Nephrol.* 2006 Aug;21(8):1171-8. doi: 10.1007/s00467-006-0122-6. Epub 2006 Jun 1. PMID: 16850307.
12. Khoshdel AR, Carney SL, Nair BR, Gillies A. Better management of cardiovascular diseases by pulse wave velocity: combining clinical practice with clinical research using evidence-

- based medicine. Clin Med Res. 2007 Mar;5(1):45-52. doi: 10.3121/cmr.2007.708. PMID: 17456834; PMCID: PMC1855337.
13. WILLIAMS, Bryan, et al. 2018 ESC / ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European heart journal* , 2018, 39.33: 3021-3104.
 14. Shroff R, Calder F, Bakkaloglu S, Nagler EV, Stuart S, Stronach L, Schmitt CP, Heckert KH, Bourquelot P, Wagner AM, Paglialonga F, Mitra S, Stefanidis CJ; European Society for Paediatric Nephrology Dialysis Working Group. Vascular access in children requiring maintenance haemodialysis: a consensus document by the European Society for Paediatric Nephrology Dialysis Working Group. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Oct 1;34(10):1746-1765. doi: 10.1093/ndt/gfz011. PMID: 30859187.
 15. **Filip C**, Nicolae G, Marcu V, Bizubac M, Cirstoveanu C, Balgradean M, Nicolescu A. Complications of vascular access in children with chronic end-stage renal disease Cristina Ro Med J. 2020;LXVII(4). doi: [10.37897/RMJ.2020.4.7](https://doi.org/10.37897/RMJ.2020.4.7)
 16. Groenink M, de Roos A, Mulder BJ, Spaan JA, van der Wall EE. Changes in aortic distensibility and pulse wave velocity assessed with magnetic resonance imaging following beta-blocker therapy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*. 1998 Jul 15;82(2):203-8. doi: 10.1016/s0002-9149(98)00315-4. PMID: 9678292.
 17. Redheuil A, Wu CO, Kachenoura N, Ohyama Y, Yan RT, Bertoni AG, Hundley GW, Duprez DA, Jacobs DR Jr, Daniels LB, Darwin C, Sibley C, Bluemke DA, Lima JAC. Proximal aortic distensibility is an independent predictor of all-cause mortality and incident CV events: the MESA study. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 23;64(24):2619-2629. doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.060. PMID: 25524341; PMCID: PMC4273646.
 18. McDonald DA. Regional pulse-wave velocity in the arterial tree. *J Appl Physiol*. 1968 Jan;24(1):73-8. doi: 10.1152/jappl.1968.24.1.73. PMID: 5635773.
 19. Mohiaddin RH, Firmin DN, Longmore DB. Age-related changes of human aortic flow wave velocity measured noninvasively by magnetic resonance imaging. *J Appl Physiol* (1985). 1993 Jan;74(1):492-7. doi: 10.1152/jappl.1993.74.1.492. PMID: 8444734.
 20. Jo CO, Lande MB, Meagher CC, Wang H, Vermilion RP. A simple method of measuring thoracic aortic pulse wave velocity in children: methods and normal values. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010 Jul;23(7):735-40. doi: 10.1016/j.echo.2010.04.018. Epub 2010 Jun 3. PMID: 20605403.
 21. Thurn D, Doyon A, Sözeri B, Bayazit AK, Canpolat N, Duzova A, Querfeld U, Schmidt BM, Schaefer F, Wühl E, Melk A; 4C Study Consortium. Aortic Pulse Wave Velocity in Healthy Children and Adolescents: Reference Values for the Vicorder Device and Modifying Factors. *Am J Hypertens*. 2015 Dec;28(12):1480-8. doi: 10.1093/ajh/hpv048. Epub 2015 May 5. PMID: 25944878.
 22. Voges I, Jerosch-Herold M, Hedderich J, Pardun E, Hart C, Gabbert DD, Hansen JH, Petko C, Kramer HH, Rickers C. Normal values of aortic dimensions, distensibility, and pulse

- wave velocity in children and young adults: a cross-sectional study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012 Nov 14;14(1):77. doi: 10.1186/1532-429X-14-77. PMID: 23151055; PMCID: PMC3514112.
23. Frederic Dallaire, MD, PhD, Cameron Slorach, RDSC, Wei Hui, MD, Taisto Sarkola, MD, PhD, Mark.K. Friedberg, MD, TimothyJ. Bradley, MBChB, Edgar Jaeggi, MD, Andreea Dragulescu, MD, PhD, Ronnie L.H. Har, MSc, David Z.I. Cherney, MD, PhD, and Luc Mertens, MD, PhD. Reference Values for Pulse Wave Doppler and Tissue Doppler Imaging in Pediatric Echocardiography-Circulation. *Cardiovascular Imaging* Volume 8, Issue 2, February 2015, doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002167
 24. Nauta JF, Hummel YM, Tromp J, Ouwerkerk W, van der Meer P, Jin X, Lam CSP, Bax JJ, Metra M, Samani NJ, Ponikowski P, Dickstein K, Anker SD, Lang CC, Ng LL, Zannad F, Filippatos GS, van Veldhuisen DJ, van Melle JP, Voors AA. Concentric vs. eccentric remodelling in heart failure with reduced ejection fraction: clinical characteristics, pathophysiology and response to treatment. *Eur J Heart Fail*. 2020 Jul;22(7):1147-1155. doi: 10.1002/ehf.1632. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31713324; PMCID: PMC7540540.
 25. Tsamis A, Krawiec JT, Vorp DA. Elastin and collagen fibre microstructure of the human aorta in ageing and disease: a review. *J R Soc Interface*. 2013 Mar 27;10(83):20121004. doi: 10.1098/rsif.2012.1004. PMID: 23536538; PMCID: PMC3645409.
 26. Shroff RC, McNair R, Figg N, Skepper JN, Schurgers L, Gupta A, Hiorns M, Donald AE, Deanfield J, Rees L, Shanahan CM. Dialysis accelerates medial vascular calcification in part by triggering smooth muscle cell apoptosis.***Circulation***. 2008; 118:1748–1757. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.783738
 27. Tawadrous H, Kamran H, Saliccioli L, Schoeneman MJ, Lazar J. Evaluation of arterial structure and function in pediatric patients with end-stage renal disease on dialysis and after renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2012 Aug;16(5):480-5. doi: 10.1111/j.1399-3046.2012.01721.x. Epub 2012 May 25. PMID: 22624620.
 28. Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, Collins RT, Daniels SR, Hayman L, Jacobson M, Mahoney L, Mietus-Snyder M, Rocchini A, Steinberger J, McCrindle B; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2009 Nov;54(5):919-50. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.192639. Epub 2009 Sep 3. Erratum in: *Hypertension*. 2010 Sep;56(3):e36. PMID: 19729599.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

1. **Filip C**, Nicolescu A, Cintează E, Duică G, Nicolae G, Safta-Beschieru D, Mihalache I, Popa L, Costin M, Matei G, Rusu M, Bălgrădean M. *Cardiovascular Complications of Hemolytic Uremic Syndrome in Children*. MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine, 2020; 15(3): 305-309. doi.org/10.26574/maedica.2020.15.3.305
2. **Filip C**, Nicolae G, Marcu V, Bizubac M, Cirstoveanu C, Balgradean M, Nicolescu A. Complications of vascular access in children with chronic end-stage renal disease Cristina Ro Med J. 2020;LXVII(4). doi: 10.37897/RMJ.2020.4.7