

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 616.12-008.46-06:616.61

BIVOL ELENA

**„PARTICULARITĂȚI DE EVOLUȚIE ȘI DIAGNOSTIC
ALE SINDROMULUI CARDIORENAL
LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CRONICĂ**

321.01 - Boli interne (Nefrologie)

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Conducător științific:

Grib Livi, dr. hab. șt. med.,
conferențiar universitar

Autor:

Bivol Elena

CHIȘINAU 2019

Teza a fost elaborată în cadrul Disciplinei de cardiologie, Departamentul Medicină Internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Conducător științific:

Grib Livi – dr. hab. șt. med., conf. univ.

Referenți oficiali:

Ciuntu Angela – dr. hab. șt. med., conf. univ.

Cobeț Valeriu – dr. hab. șt. med., prof. univ.

Componența consiliului științific specializat:

Președinte:

Curocichin Ghenadie – dr. hab. șt. med., conf. univ.

Secretar:

Popa Sergiu – dr. șt. med., conf. univ.

Membrii:

Revenco Valeriu – dr. hab. șt. med., prof. univ.

Vataman Eleonora – dr. hab. șt. med., prof. univ.

David Lilia – dr. hab. șt. med., conf. cercetător.

Pascal Rodica – dr. șt. med., conf. univ.

Sasu Boris – dr. șt. med., conf. univ.

Susținerea va avea loc la 27 ianuarie 2020, ora 14⁰⁰ în ședința Consiliului științific specializat D 321.01–134 din cadrul IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (Bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, MD-2004).

Teza de doctor în științe medicale și rezumatul pot fi consultate la biblioteca IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (Bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, MD-2004) și pe pagina web a ANACEC (www.anacip.md).

Rezumatul a fost expediat la 23 decembrie 2019

Secretar științific al Consiliului științific specializat:

dr. șt. med., conf. univ.

Popa Sergiu

Conducător științific:

dr. hab. șt. med., conf. univ.

Grib Livi

Autor:

Bivol Elena

CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR	4
REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII	5
1. MATERIALE ȘI METODE.....	9
2. REZULTATELE CERCETĂRII	11
2.1. Aprecierea ratei sindromului cardiorenal la pacienți cu insuficiență cardiacă cronică ..	11
2.2. Evaluarea factorilor de risc și predictorilor clinico-evolutivi la pacienții cu sindrom cardiorenal	12
2.3. Particularități de diagnostic. Aprecierea funcției renale	14
2.4. Particularități de diagnostic. Evaluarea funcției cardiace	18
2.5. Evaluarea calității vieții și a factorilor psihosociali la pacienții cu SCR.....	20
2.6. Prognosticul pacienților cu sindrom cardiorenal	22
3. CONCLUZII GENERALE	25
RECOMANDĂRI PRACTICE	26
BIBLIOGRAFIE	27
LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE.....	29
ADNOTARE	32

LISTA ABREVIERILOR

ADQI	- Acute Dialysis Quality Initiative
AUC	- Aria sub curba ROC (Aria under the curve)
AVC	- Accident vascular cerebral
BCR	- Boala cronică renală
BCV	- Boala cardiovasculară
BP	- Durerea corporală
CF	- Clasa funcțională
CKD-EPI	- Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CPI	- Cardiopatie ischemică
CV	- Cardiovascular
DZ	- Diabet zaharat
EcoCG	- Ecocardiografie
FEVS	- Frația de ejecție a ventriculului stâng
GH	- Sănătatea generală
GWG	- Bunăstarea generală
DAS	- Dilatarea atriului stâng
HTA	- Hipertensiune arterială
ICC	- Insuficiență cardiacă cronică
Î	- Interval de încredere
IMA	- Infarct miocardic acut
IMC	- Indice de masă corporală
KDIGO	- Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MDRD	- Modificarea dietei în studiul bolii renale
MH	- Sănătate mentală
NT-proBNP	- Fragmentul amino-terminal al prohormonului natriuretic cerebral
PF	- Funcționalitate fizică
RE	- Funcționalitate emoțională
RFG	- Rata filtrării glomerulare
RFG100/cistatina	- Rata filtrării glomerulare estimată prin formula simplă în baza Cistatinei
RFG _{CG}	- Rata filtrării glomerulare estimată prin ecuația clasică Cockcroft Gault
RFG _{cys}	- Rata filtrării glomerulare estimată prin ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei C
RFG _{cyscr}	- Rata filtrării glomerulare estimată prin ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei C și a Creatininei
RFG _{cyscrG}	- Rata filtrării glomerulare estimată prin ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei C și a Creatininei neajustată la aria suprafeței corporale
RFG _{cysG}	- Rata filtrării glomerulare estimată prin ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei C neajustată la aria suprafeței corporale
RFG _e	- Rata filtrării glomerulare estimată
RFG _{epi}	- Rata filtrării glomerulare estimată prin ecuația CKD-EPI în baza Creatininei
RFG _{epiG}	- Rata filtrării glomerulare estimată prin ecuația CKD-EPI în baza Creatininei neajustată la aria suprafeței corporale
RFG _m	- Rata filtrării glomerulare estimată prin ecuațiile MDRD
RFG _{mG}	- Rata filtrării glomerulare estimată prin ecuația MDRD neajustată
ROC	- Caracteristica de operare a receptorului
RP	- Rolul funcționalității fizice
RR	- Riscul relativ
SCR	- Sindrom Cardiorenal
SF	- Funcționalitatea socială
SF-36	- Forma prescurtată a chestionarului Medical Outcome Study
TSH	- Hormon tireotrop
VT	- Vitalitate

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța temei: Numeroase sisteme de organe sunt strâns conectate între ele. În normă, aceasta conexiune ajută la menținerea homeostaziei și funcționării optime a organismului uman. În patologie, însă, organul afectat poate iniția și perpetua disfuncții structurale și funcționale în alte organe, cu care se află în conexiune [1; 2; 3]. Luând în considerare relația strânsă și bidirecțională între aceste două organe, a fost propus termenul de Sindrom Cardiorenal (SCR) pentru identificarea tulburărilor cardiace și renale, „o afecțiune patofiziologică complexă în care disfuncția acută sau cronică într-un organ poate induce disfuncție acută sau cronică în celălalt organ” [1].

Diagnosticul, prevenirea și tratamentul acestui sindrom este o adevărată provocare. În 2010, pentru prima dată este format un consens al ADQI ce vine să definească și să clasifice SCR, să ofere recomandări standardizate pentru diagnosticul (Cistatina C, KIM-1, BNP, NT-proBNP etc.), prevenirea și managementul afecțiunii, și cel mai important, recomandă conlucrarea nefrologilor cu cardiologii pentru optimizarea rezultatului propus [1; 2].

Majoritatea trialurilor clinice randomizate existente [6; 7] s-au focusat pe mortalitatea și evenimentele cardiovasculare și foarte puține au examinat și evoluția pe termen lung a modificărilor renale [8] prin evaluarea în dinamică a creatininei, RFG și a unor markeri inflamatori. A fost demonstrat rolul prognostic al modificărilor renale (creșterea creatininei și/sau scăderea RFG) în ICC, fiind asociat cu creșterea ratei spitalizării și mortalității CV [9]. Creatinina este un marker accesibil, însă poate varia cu până la 5% pe parcursul unei zile. RFG măsurată poate scădea cu 50% până creatinina ajunge la limita de sus a normei (adică RFG estimată va fi în normă). În ultima perioadă apar biomarkeri mai specifici și mai sensibili pentru depistarea precoce a modificărilor funcției renale [10; 11]. Din cauza inaccesibilității pe scară largă și a costului ridicat al biomarkerilor specifici sindromului, a daunelor grave ce le provoacă (crește mortalitatea), apare necesitatea evidențierii factorilor predispozanți.

Afecțiunile CV continuă să fie cea mai importantă cauză de deces și invaliditate în întreaga lume. Victimele acestor boli și familiile lor au foarte mult de suferit, atât fizic, cât și mental. Spre deosebire de factorii de risc fiziologici, studiul factorilor psihosociali pentru pacienții cu boli cardiorenale au fost oarecum neglijate [12]. Date convingătoare au legat depresia, izolarea socială, stresul, furia, anxietatea și o serie de alți factori psihosociali atât de debutul cât și evoluția bolii coronariene [13]. Stresul mental s-a dovedit a fi semnificativ corelat cu evenimente CV și agravarea insuficienței cardiace [14].

În speranța de a studia mai profund evoluția și posibilitățile de diagnostic ale SCR în ICC și, astfel, de a contribui mai mult la realizarea încetinirii progresiei complicațiilor cardiorenale la

pacienții cu ICC, cu impact negativ asupra duratei de viață a pacientului, și calității acesteia, am considerat important realizarea studiului propus.

Scopul cercetării: studierea particularităților etiologice și clinico-evolutive, posibilităților de diagnostic și rolului asocierii sindromului cardiorenal tip 2 la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică.

Obiectivele cercetării:

1. Aprecierea ratei, factorilor de risc și predictorilor clinico-evolutivi ai sindromului cardiorenal la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică.
2. Determinarea modificărilor funcționale renale și a particularităților de diagnostic ale sindromului cardiorenal tip 2 în insuficiența cardiacă cronică.
3. Evaluarea modificărilor funcționale cardiace și a particularităților de diagnostic ale sindromului cardiorenal tip 2 în insuficiența cardiacă cronică.
4. Estimarea impactului sindromului cardiorenal tip 2 asupra calității vieții la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică.
5. Evaluarea riscului complicațiilor în termen de 6 luni și a predictorilor iminenți la pacienți cu sindrom cardiorenal tip 2.

Noutatea și originalitatea științifică: studiul dat a realizat cercetări științifice orientate spre determinarea particularităților clinico-evolutive și diagnostice ale SCR în insuficiență cardiacă. Am efectuat o analiză amplă cu aprecierea factorilor de risc și a predictorilor clinici care influențează apariția SCR, iar în temeiul acestora s-au elaborat modele de prognoșticare a apariției SCR în insuficiența cardiacă, a riscului de accidente cardio/cerebrovasculare acute și deces. Am evaluat influența SCR tip 2 asupra calității vieții și supraviețuirii la pacienții cu ICC. Am efectuat o analiză amplă a metodelor de diagnostic ale SCR și, ca rezultat, s-au elaborat recomandări de screening și diagnostic precoce ale afectării renale în insuficiența cardiacă. Au fost determinate metodele de estimare a RFG cu performanță diagnostică maximă în SCR: RFGcyscr, RFGepi și RFGcys. De asemenea, am apreciat cea mai bună metoda de monitorizare a RFG pentru identificarea pacienților cu risc crescut de accidente vasculare (RFGmdrd) și pentru identificarea pacienților cu risc crescut de evenimente fatale (RFGcys, RFG100/cistatina).

Problema științifică abordată în teză constă în elucidarea aspectelor clinico-paraclinice, evaluarea eficacității metodelor de diagnostic ale SCR, fapt ce a contribuit la diagnosticarea sa precoce în scopul optimizării conduitei și îmbunătățirii calității vieții persoanelor cu insuficiență cardiacă și SCR. Evaluarea factorilor de risc și a predictorilor clinici ai SCR a argumentat necesitatea screening-ului și conduitei individualizate. Au fost identificate cele mai eficiente metode pentru diagnosticarea SCR, pentru monitorizare și aprecierea grupelor cu risc crescut de evoluție nefavorabilă.

Importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării: studiul efectuat a elucidat particularitățile manifestărilor clinice ale SCR. Au fost identificați factorii care favorizează apariția SCR, factorii predispozanți pentru apariția accidentelor vasculare acute și factorii predispozanți ai riscului de deces. În baza rezultatelor au fost elaborate trei modele de risc: de apariție a SCR, de apariție a accidentelor cardio/cerebrovasculare acute și de deces, bazate pe o formulă de calcul matematică, care pot fi utilizate în activitatea medicilor practicieni la diferite etape de asistență medicală în calitate de screening. A fost apreciată cea mai sensibilă metodă pentru monitorizarea ratei filtrării glomerulare prin ecuația Epi în baza Cistatinei C, care permite diagnosticarea SCR în stadiile subclinice, cât și pentru monitorizarea ratei filtrării glomerulare prin ecuația simplă în baza Cistatinei C ce permite depistarea precoce a grupelor cu risc de deces. Rezultatele studiului au argumentat necesitatea implementării în practică sub formă de recomandări practice a evaluării SCR la pacienții cu ICC și necesitatea măsurilor profilactice la diferite etape de asistență medicală. Acestea din urmă având drept scop diagnosticarea precoce a SCR, monitorizarea evoluției și aplicarea măsurilor de prevenție și tratament.

Metodologia cercetării științifice. Au fost elaborate 2 studii. **Studiul retrospectiv**, în care au fost examinate fișele de observație a 235 pacienți cu ICC, FEVS $\leq 49\%$, spitalizați în secția Cardiologie, SCM "Sfânta Treime", în perioada 2014 -2016. Lotul de cercetare și lotul de comparație au fost constituite în baza prezenței sau lipsei datelor de afectare renală. Au fost elaborate chestionare standardizate care au inclus date anamnestice, date clinice și paraclinice.

Studiul analitic: a inclus 170 pacienți cu ICC (FEVS $\leq 49\%$) fără infecții severe, traumelor renale sau a altor patologii renale cunoscute. Lotul de cercetare L_1 a inclus 83 pacienți cu ICC și SCR tip 2. Lotul de control L_0 a inclus 87 pacienți cu ICC fără SCR. Subiecții au fost identificați și recrutați pe loturi dintre pacienții secțiilor de Cardiologie, SCM "Sfânta Treime" în perioada 2015-2018. Pacienții au fost examinați clinic, paraclinic și imagistic. Dintre metode de investigare specială au fost utilizate Cistatina C, NT-proBNP (ELISA), HOMA-IR. Rata filtrării glomerulare a fost estimată prin diferite ecuații standardizate utilizând nivelul creatininei și a Cistatinei C. Pacienții au fost monitorizați pe durata a 6 luni, având ca end-point rata respitalizării, survenirea accidentelor CV și rata mortalității. Datele au fost codificate și analizate statistic. Analiza datelor a fost realizată prin funcțiile și modulele programelor Microsoft Excel, Medcalc și SPSS Statistics pentru Windows, versiunea 20. Variabilele continue au fost exprimate prin media aritmetică (M) \pm eroarea mediei (m). Semnificația statistică a diferențelor dintre valorile medii a fost considerată în cazul $p < 0.05$. Calculul riscului relativ (RR) a permis stabilirea raportului ratei unei anumite manifestări a bolii la cei expuși și la non-expuși. Pentru evidențierea factorilor cu caracter predictiv a fost utilizată determinarea RR și metoda regresiei liniare. Eficiența modelelor a fost măsurată cu ajutorul curbei ROC.

Implementarea rezultatelor științifice: rezultatele studiului au fost aprobate și aplicate în procesul didactic la Disciplina de cardiologie din cadrul Departamentului Medicină Internă a USMF „Nicolae Testemițanu”, și implementate în activitatea practică a în cadrul Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime”. Au fost obținute și implementate în practică trei brevete de invenții.

Aprobarea rezultatelor științifice. Rezultatele cercetării au fost raportate la foruri naționale și internaționale: Școala de iarnă a Societății Europene de Medicină Internă (ESIM Winter School) (Riga, 2015); Conferința consacrată aniversării 40 de ani de la fondarea SCM „Sfânta Treime” (Chișinău, 2017); Congresul Național „Internist” (Chișinău, 2017); Al IV-lea Congres al Medicilor de Familie din Republica Moldova cu participare internațională (Chișinău, 2017); Al 43-lea Congres Național al Societății Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice (Brașov, 2017); Ședințele Societății Medicilor Endocrinologi din Republica Moldova (Chișinău, 2017; 2018); Ședința Societății Medicilor Interniști din Republica Moldova (Chișinău, 2018); Conferința științifică anuală consacrată Zilelor USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 2018); Congresul Internațional Medical pentru studenți și tineri medici „MedEspera” (Chișinău, 2018) – Diplomă locul III; Congresul Societății Române de Endocrinologie (Sibiu, 2018); Congresul Național de Cardiologie (Sinaia, 2018); Congresul Internațional al Federației Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice (Cluj Napoca, 2018) - Diploma locul III; Conferința Națională Interdisciplinară NefroCarDia (Timișoara, 2018); Al 45-lea Congres Național al Societății Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice (Sibiu, 2019); A 3-a Conferință Internațională de Boli Non-transmisibile ”Health Risk Factors And Prevention Of Injures And Diseases” (Chișinău, 2019); Congresul Național de Cardiologie (Sinaia, 2019); Congresul Național Endocrinologie (Chișinău, 2019); Ediția a V-a a Salonul Internațional De Invenții și Inovații "Traian Vuia" (Timișoara, 2019) – lucrări decernate cu o medalie de aur, o medalie de argint și o medalie de bronz; Ediția 23-a a Salonului INVENTICA (Iași, 2019) – lucrări decernate cu 4 medalii de aur și 2 premii speciale; Infoinvent (Chișinău, 2019) – medalie de argint.

Rezultatele tezei au fost discutate, aprobate și recomandate spre susținere la ședința Disciplinei de Cardiologie Departamentul Medicina Interna a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (procesul-verbal nr. 8 din 12.06.2019) și la Seminarul științific de profil (procesul-verbal nr. 3 din 16.09.2019).

Publicații la tema tezei. Au fost publicate 26 publicații științifice, inclusiv 10 articole în reviste recenzate (1 articol cu factor de impact), 2 lucrări fără coautori, 2 publicații în reviste științifice internaționale; 13 teze ale comunicărilor naționale și internaționale și 3 brevete de invenție.

CONȚINUTUL TEZEI

1. CONCEPTE CONTEMPORANE DESPRE SINDROMUL CARDIORENAL LA PACIENȚI CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

Acest capitol este consacrat analizei surselor științifice, ce vizează etiopatogenia, aspectele clinice, particularitățile evolutive și de diagnostic ale SCR. Diagnosticul, prevenirea și tratamentul acestui sindrom este de obicei fragmentat, centrat pe un singur organ și nu pe o abordare multidisciplinară. În rezultat, poate fi afectată sincronizarea și calitatea tratamentului. În 2010, pentru prima dată este format un consens al ADQI ce vine să definească și să clasifice SCR, să ofere recomandări standardizate pentru diagnosticul (Cistatina C, KIM-1, BNP, NT-proBNP etc.), prevenirea și managementul afecțiunii, și cel mai important, recomandă conlucrarea nefrologilor cu cardiologii pentru optimizarea rezultatului propus [1; 2].

Majoritatea trialurilor clinice randomizate existente sunt studii observaționale ce descriu coexistența insuficienței cardiace cronice (ICC) și bolii cronice renale (BCR), însă includerea în studiu de obicei se bazează pe prezența unei patologii (de ex.: ICC) și se descrie rata celeilalte (de ex.: BCR) [2]. Acest tip de studiu nu poate identifica care a fost patologia primară, pentru a putea clasifica corect SCR

Cele expuse au stat la baza determinării scopului și obiectivelor lucrării realizate

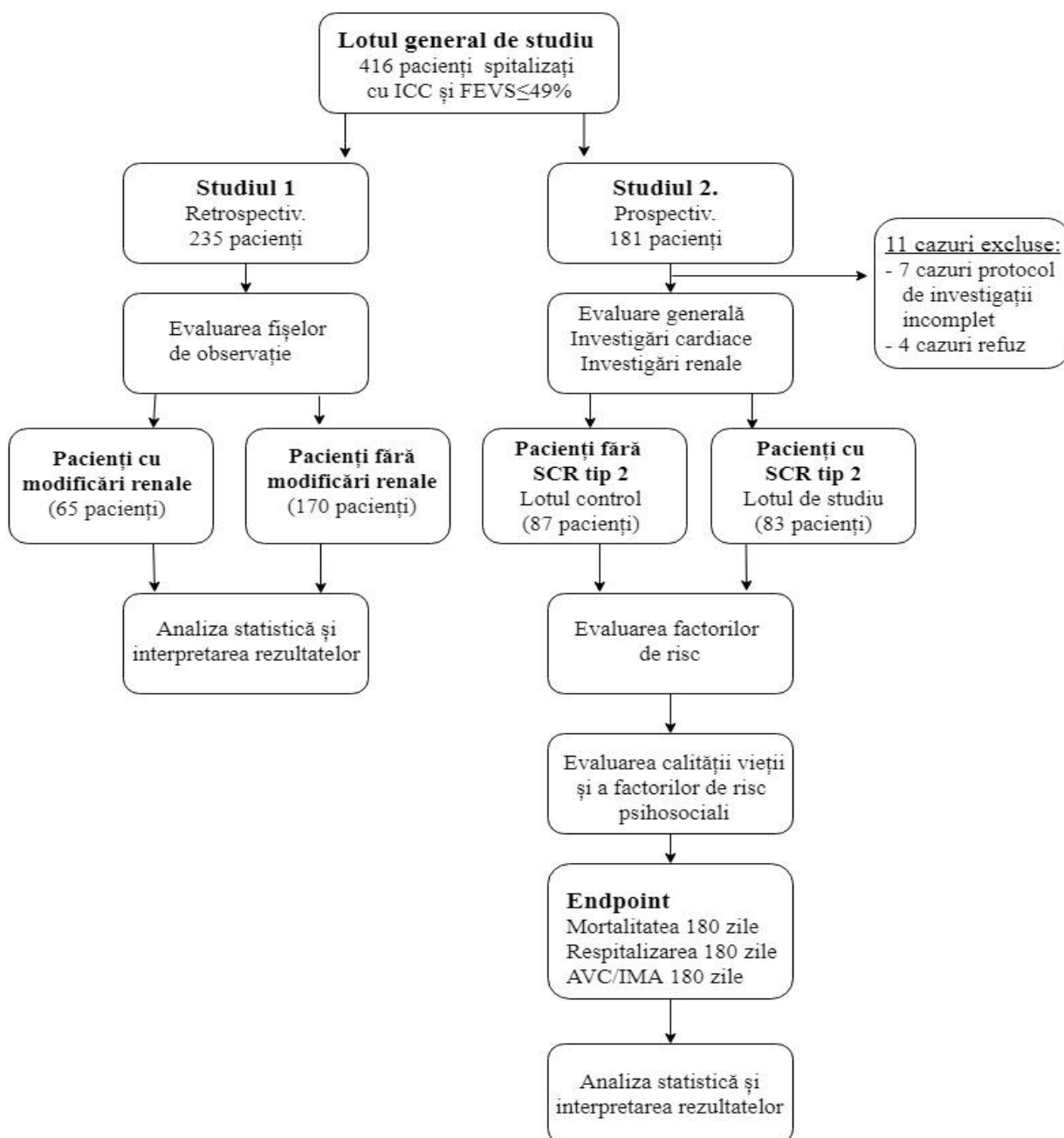
2. MATERIALE ȘI METODE

În studiu au fost analizate rezultatele cercetării prin prisma teoretico-științifică, în conformitate cu scopul și obiectivele propuse. În vederea sarcinilor trasate, cercetarea a presupus efectuarea a doua studii de cohortă pe parcursul anilor 2014-2018.

Studiul 1 – transversal: Examinarea fișelor de observație a 235 pacienți cu ICC, FEVS $\leq 49\%$, spitalizați în secția Cardiologie, SCM "Sfânta Treime", în perioada 01.2014 -06.2016. Din fișele de observație am colectat datele cercetărilor generale (datele din ancheta despre anamneza bolii și a vieții, datele din examenul clinic, antropometrie, indicele masei corporale și cercetările paraclinice: glicemia, spectrul lipidic, protrombina, INR, fibrinogenul, creatinina, acidul uric, analiza generală a urinei și proteinuria) și a cercetărilor speciale: datele ECG și ecocardiografie.

Studiul 2 - analitic: a inclus 170 pacienți cu ICC (FEVS $\leq 49\%$) și lipsa infecțiilor severe, traumelor renale sau a altor patologii renale cunoscute. Lotul de cercetare L₁ a inclus 83 pacienți cu ICC și SCR tip 2. Lotul de control L₀ a inclus 87 pacienți cu ICC fără SCR. Subiecții au fost identificați și recrutați pe loturi dintre pacienții secțiilor de Cardiologie, SCM "Sfânta Treime" în perioada 2015-2018.

Design-ul studiului:



Metodele de investigație s-au bazat pe tehnici moderne: chestionare, examinare clinică, investigații paraclinice și cercetări imagistice, dar și metode de investigație specială Cistatina C, NT-proBNP (ELISA), HOMA-IR. Rata filtrării glomerulare a fost estimată prin diferite ecuații standardizate utilizând nivelul creatininei și a Cistatinei C. Pacienții au fost monitorizați pe durata a 6 luni, având ca end-point rata respitalizării, survenirea accidentelor CV și rata mortalității. Au fost elaborate chestionare standardizate care au inclus date anamnestice și date antropometrice. Au fost codificate și introduse în formulare speciale rezultatele examinărilor clinice și paraclinice efectuate, care ulterior au fost analizate statistic. Analiza datelor a fost realizată prin funcțiile și modulele programelor Microsoft Excel, Medcalc și SPSS Statistics

pentru Windows, versiunea 20, prin diferite metode de apreciere a veridicității. Variabilele continue au fost exprimate prin media aritmetică (M) \pm eroarea mediei (m). Semnificația statistică a diferențelor dintre valorile medii a fost considerată în cazul $p < 0.05$. Calculul riscului relativ (RR) a permis stabilirea raportului ratei unei anumite manifestări a bolii la cei expuși și la non-expuși. Pentru evidențierea factorilor cu caracter predictiv a fost utilizată determinarea RR și metoda regresiei liniare. Eficiența modelelor a fost măsurată cu ajutorul curbei ROC.

3. REZULTATELE CERCETĂRII

3.1 Aprecierea ratei sindromului cardiorenal la pacienți cu insuficiență cardiacă cronică

La prima etapă a cercetării, ne-am propus aprecierea ratei sindromului cardiorenal la pacienți cu insuficiență cardiacă cronică, fracția de ejeție a ventriculului stâng fiind redusă și intermediară. În acest scop, a fost realizat un studiu retrospectiv, prin examinarea fișelor de observație a pacienților cu ICC și FEVS $\leq 49\%$, spitalizați în secția cardiologie a SCM "Sfânta Treime" în perioada 01.2014 – 06.2016. Simpla coexistență a patologiei cardiovasculare și a bolii renale poate confirma prezența SCR, dar nu este suficientă pentru stabilirea tipului SCR. Având în vedere informația limitată într-o analiză retrospectivă, când nu poate fi apreciată patologia primară, am utilizat termenul de SCR tip 2/4 (simpla coexistența a ICC și BCR).

În studiu au predominat bărbații, raportul B:F fiind de 3:2, iar mediul de reședință urban fiind în 80,9% cazuri. Vârsta pacienților la momentul cercetării a fost în intervale variaționale largi, de la 37 la 89 ani, vârsta medie constituind $66,36 \pm 0,66$ ani, iar durata medie a bolii de $11,75 \pm 0,62$ ani.

Analiza ratei afectării funcției renale a fost evaluată prin nivelul proteinuriei, nivelul creatininei serice sau rata filtrării glomerulare. Clearance-ul creatininei este un parametru mai stabil și reprezentativ pentru afectarea funcției renale, majoritatea studiilor clinice și conferințelor de consens recomandând nivelul $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ca valoare de delimitare. Astfel, am decis utilizarea a două ecuații, de fapt, celor mai răspândite, pentru estimarea RFG: MDRD și CKD-EPI. Dintre 235 pacienți, în lotul inițial, 170 (72,3%) pacienți au avut RFG CKD-EPI în limitele normei sau crescută, având valoarea medie – $86,05 \pm 1,1 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ și la 65 (27,7%) pacienți a fost înregistrată RFG CKD-EPI diminuată – $45,8 \pm 1,53 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($p < 0,001$). La evaluarea RFG prin ecuația MDRD, 165 (70,2%) pacienți au avut valori normale sau crescute (RFG $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) cu o medie de $85,03 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ per grup, pe când în 70 (29,8%) cazuri RFG a fost diminuată ($< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) cu o medie de $46,26 \pm 1,43 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($p < 0,001$) în grup. Astfel, observăm că în dependență de ecuația utilizată pentru estimarea RFG, există diferență între valoarea clearance-ului și, respectiv, există o diferență între rata afectării funcției renale: 27,7% pentru ecuația CKD-EPI și 29,8% pentru ecuația MDRD.

Având în vedere recomandările Ghidului de practică clinică pentru evaluarea și managementul BCR, KDIGO 2012 [15], am divizat eşantionul pe baza RFG estimate prin ecuația CKD-EPI. Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul 2.1.

Tabelul 3.1. Caracteristica generală a variabilelor afectării renale în ICC

	SCR	Fără SCR	ÎI 95%
Parametri cercetați	Medie ± SEM	Medie ± SEM	
Distribuția pacienților, nr. (%)	65 (27,7%)	170 (72,3%)	
Distribuția pe sexe, bărbați, nr. (%)	30 (46,2%)	114 (61,7%)	
Vârsta în cercetare, ani	72,05±1,05***	64,19±0,76	5,12-10,59
Durata BCV, ani	13,19±0,99	11,4±0,80	-1,07-4,56
Vârsta la debutul BCV, ani	58,86±1,39***	52,74±0,92	3,21-6,84
FEVS, %	42,2±0,65	40,98±0,54	-0,67-3,11
Creatinina serică, mg/dl	1,52±0,12***	0,85±0,014	0,51- 0,82
RFG _{epi} , ml/min/1,73 m ²	45,8±1,53***	86,05±1,11	(-44,25)-(-36,24)
RFG _m , ml/min/1,73 m ²	45,35±1,48***	86,24±1,56	(-46,18)-(-35,59)
Proteinurie, g/l	0,15±0,04*	0,09±0,011	0,003-0,12

Notă: *p<0,05 vs. lotul de control, ***p<0,001 vs. lotul de control.

Conform analizei datelor din tabel constatăm că pacienții cu SCR – au avut vârsta medie mai avansată (72,05±1,05 ani) comparativ cu pacienții fără afectare renală, care au avut o vârstă medie de 64,19±0,76 ani (p<0,001). De asemenea, la pacienții cu afectare renală s-a înregistrat o durată mai îndelungată a afecțiunilor CV de 13,19±0,99 ani (p>0,05) și o vârstă mai avansată la debutul BCV de 58,86±1,39 ani (p<0,001) comparativ cu restul pacienților, 11,4±0,80 ani și 52,74±0,92 ani, respectiv. Conform distribuției pe sexe, în grupul fără afectare renală au predominat bărbații – 61,7%, comparativ cu 46,2% din grupul cu SCR. La pacienții cu SCR a fost constatată prezența proteinuriei în 69,23% cazuri cu un nivel mediu de 0,15±0,04 g/l, comparativ cu 64,71% la cei cu RFG_e ≥60ml/min/1,73 m² și un nivel mediu de 0,09±0,01 g/24h (p<0,05).

3.2 Evaluarea factorilor de risc și predictorilor clinico-evolutivi în sindrom cardiorenal

Factorii care ar precipita apariția SCR sunt vizați în multe studii clinice și epidemiologice din domeniu, însă până în prezent nu sunt definitiv formulați și sistematizați.

Am continuat cercetarea prin analiza comparativa a doua loturi de pacienți cu ICC și FEVS intermediara sau redusă, studiul prospectiv. În lotul cu SCR au fost incluși 83 de pacienți. Grupul de control l-au reprezentat 87 de persoane cu ICC fără SCR. La fel ca și în studiul retrospectiv, au predominat bărbații, atât în lotul cu SCR (51,8%), cât și în lotul fără afectare renală (69,9%) (p<0,01). În ambele loturi au predominat persoane din mediul de reședință urban – 72,3% și 73,6%, respectiv. Am fost motivați să urmărim distribuția pacienților conform sexului, aspect puțin studiat în literatură. Am constatat că SCR a fost prezent în 48,2% la femei și în 51,8% la bărbați, rezultat statistic semnificativ (p<0,001); pentru RFG între 30-60

ml/min/1,73 m² numărul pacienților de sex masculin a fost de 41 (58,57%), iar în cazul SCR cu RFG <30ml/min/1,73 m² au predominat femeile – 11 (84,62%) la număr (r=0,28; p<0,01).

Ulterior, am examinat lotul prin prisma caracteristicilor de instalare a ICC. Vârsta pacienților la momentul cercetării a fost în intervalele variaționale largi, de la 34 la 83 ani, vârsta medie constituind 62,09 ani în lotul fără afectare renală, La pacienții cu SCR tip 2 vârsta a variat de la 45 la 85 ani cu o medie de 68,32 ani (r=0,38, p<0,001). Am constatat heterogenitate pentru debutul maladiei, vârsta medie la debut fiind de 49.7±1.09 ani, cu durata medie a bolii de 17,42±1,58 ani la pacienții cu SCR. În lotul fără SCR vârsta medie la debut a fost de 51.09±1.6 ani; durata medie a bolii fiind de 12,39±1.01 ani (r=0,18, p<0,01). Comparativ cu studiul retrospectiv, subiecții studiului prospectiv erau mai tineri însă aveau durata medie a bolii mai îndelungată atât la pacienții cu afectare renală cât și la cei fără SCR.

Datele studiului reflectă rata crescută a patologiilor cardiace în ambele loturi. În lotul pacienților cu SCR rata HTA a fost crescută – 84,0% vs. 75,9% în lotul pacienților fără SCR. Printre pacienții care au avut HTA, în lotul cu SCR 44,93% aveau HTA gr. II și 55,07% – HTA gr.III (p<0,001) (tabelul 3.8), iar în lotul fără SCR 41,94% aveau HTA gr. II și 58,06% – HTA gr.III (p<0,001). La determinarea corelației dintre SCR și HTA nu a fost apreciată o legătură statistic semnificativă (r=0,13; p<0,001), constatând un risc relativ al HTA pentru SCR (RR=1,33, ÎI 95% 0,84-2,09, p>0,05). Valoarea medie a tensiunii arteriale sistolice în momentul internării a fost de 139,28±3,16 mmHg (p<0,001) pentru lotul de studiu și de 136,6±3,06 mmHg pentru lotul de control (p>0,05). Valoarea tensiunii arteriale sistolice la momentul internării a avut aria sub curba ROC – 0,54 (p>0,05), sensibilitatea – 68,67%, specificitatea – 43,68%, pentru criteriul optim >125 mmHg, valoarea predictivă pozitivă fiind de 60,5%. Valoarea medie a tensiunea arterială diastolică a fost de 82,47±1,8 mmHg pentru lotul de studiu și de 84,48±1,46 mmHg pentru lotul de control, fără diferențe statistic semnificative între loturi (p>0,05). Valoarea a tensiunii arteriale diastolice la momentul internării a avut aria sub curba ROC – 0,51 (p>0,05), sensibilitatea – 85,5%, specificitatea – 23%, pentru criteriul optim ≤95 mmHg, valoarea predictivă pozitivă fiind de 58,3%. Rata cardiopatiei ischemice (CPI) a fost de 85,54% în lotul cu SCR și de 72,4% în lotul de control (p<0.01), cu predominarea anginei pectorale CF III (47,9%) și CF IV (46,5%) la pacienții cu SCR și a CF III (53,97%) la pacienții fără afectare renală (p<0,01). A fost apreciată o legătură medie statistic semnificativă între prezența CPI și apariția SCR (r=0,21; p<0,01), constatând un risc relativ mic RR=1,46 (ÎI 95% 0,94-2,3, p>0,05). Fibrilația atrială (FiA) a avut o rată de 46,99% în lotul cu afectare renală și de 64,37% în lotul de control. Nu a fost apreciată o legătură statistic semnificativă între prezența FiA și apariția SCR (r= 0,22; p<0,05;), prezentând un risc relativ de RR=0,69 (ÎI 95% 0,51-0,95, p<0,05). Pentru a evalua rolul patologiei CV acute am examinat prezența infarctului miocardic

(IMA) în antecedente. Printre pacienții cu SCR, 63,9% au suportat unul sau mai multe IMA pe parcursul vieții, în lotul de control anamnestical de IMA a fost prezent în 48,3% cazuri, nu s-a observat o legătură semnificativă între prezența IMA și SCR ($r=0,16$, $p<0,05$), riscul relativ RR fiind 1,3 ($p <0,05$). Pacienții cu SCR, 19,3% au suportat unul sau mai multe AVC pe parcursul vieții, în lotul de control anamnestical de AVC a fost prezent în 9,2% cazuri. La pacienții cu SCR AVC a survenit în mediu cu $4,81\pm 1,35$ ani ($p<0,001$) până la includerea în studiu vs. $2,86\pm 0,7$ ani în cazul pacienților fără SCR ($p>0,05$), riscul relativ al AVC pe parcursul vieții pentru SCR este $RR=2,09$ ($OR=2,36$; $p<0,05$).

Obezitatea ($IMC >30$ kg/m²) s-a atestat la 66,27% pacienți din lotul cu SCR și la 52,87% dintre pacienți fără SCR. Valoarea medie a greutateii corporale a fost $31,74\pm 0,76$ kg/m² în lotul fără SCR și $32,64\pm 0,66$ kg/m² la pacienți cu SCR ($p>0,05$). În studiul dat nu s-a depistat o corelare semnificativă dintre SCR și valoarea IMC, la fel, IMC nu constituie un FR important pentru dezvoltarea SCR ($RR=1,26$, $Î$ 95% 1,01-1,58, $p<0,05$).

Diabetul zaharat (DZ) a fost constatat în 50,6% cazuri din lotul de studiu și în 46,0% cazuri din lotul de control, Rata DZ în studiul prospectiv a fost mai înaltă decât în studiul retrospectiv în care s-a înregistrat DZ: în 37,5% cazuri la pacienții cu afectare renală și în 25,6% cazuri din lotul fără afectare renală ($p>0,05$). Durata medie a DZ a fost de $2,66\pm 0,19$ ani ($p<0,001$) pentru SCR și de $2,46\pm 0,2$ ani pentru cei fără SCR. Nu a fost identificată vreo corelație între SCR și hiperglicemie, DZ, durata sau tratamentul DZ. Astfel, în studiul prezent DZ nu este un FR independent pentru SCR ($RR=1,1$, $p>0,05$); ceea ce poate fi explicat prin durata scurtă a DZ.

Conform analizei selective și detaliate a tuturor factorilor clinici și anamnestici s-a evidențiat corelația SCR cu vârsta, sexul, durata patologiei CV și prezența CPI, deși riscul relativ ușor crescut a fost observat și pentru durerile precordiale, IMC, antecedentele de AVC și IMA, dispneea în ultimele 4 săptămâni. Totodată, gravitatea ICC nu a corelat cu gradul afectării renale ($r=0,21$; $p>0,05$).

3.3 Particularități de diagnostic. Aprecierea funcției renale

Există acorduri internaționale în privința stadializării bolii renale cronice, acute și, respectiv, a leziunii renale. Conform KDIGO, BCR a fost definită ca un $RFG_e <60$ ml/min/1,73 m², acest prag a fost identificat ca reprezentând jumătate din valoarea normală a RFG pentru adulții tineri. De asemenea, este punctul la care crește a rata și severitatea mai multor factori de risc CV și apariția modificărilor de laborator caracteristice BCR [8; 15].

Aprecierea funcției renale în studiu a vizat evaluarea RFG estimative în baza ecuațiilor și determinarea gradului de afectare renală conform clasificării K/DOQI. Drept formulă etalon, pentru aprecierea prevalenței SCR cu scop de divizare a loturilor și analiză comparativă, a fost

utilizată aprecierea RFG prin ecuația CKD-EPI ajustată în baza Cistatinei C și creatininei (valori de referință RFG ≤ 60 ml/min/1,73 m²). Astfel, am constatat faptul precum că valoarea medie a RFG_{cyscr} pentru lotul de studiu a fost de 43,40±1,29 ml/min/1,73 m² cu variații în intervalul 14-59 ml/min/1,73 m². În lotul de control RFG_e a avut valoarea medie 78,29±1,34 (p<0,001) în intervalul 60-113 ml/min/1,73 m². La repartitia pacienților conform stadiilor de afectare renală (K/DOQI), am identificat G1 în 25,29% cazuri și G2 – în 74,71% cazuri, ceea ce constituie lotul de control; apoi G3a – în 54,9% cazuri; G3b – în 29,3% cazuri; G4 – în 15,8% cazuri, ceea ce constituie lotul de studiu. Concomitent a fost determinată RFG și prin alte formule: ecuația CKD-EPI în baza Creatininei RFG_{epi} (ml/min/1,73 m²); ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei C (ml/min/1,73 m²); ecuația MDRD (Modification of Diet în Renal Disease); ecuația clasică Cockcroft-Gault și formula simplă în baza Cistatinei C. În tabelul 2.2 am reprezentat valorile medii ale RFG estimate prin diferite ecuații. La analiza comparativă am observat o variabilitate înalta între valorile obținute: de la 37,77 ml/min/ m² (obținută prin ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei C) la 70,37 ml/min/1,73 m² (obținută prin ecuația clasica Cockcroft-Gault) pentru lotul de studiu și de la 67,64 ml/min/1,73 m² (obținută prin ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei C) la 125,6 ml/min/1,73 m² (obținută prin ecuația Cockcroft-Gault) pentru lotul de control. În ambele loturi valorile extreme au fost obținute prin aceste două formule, pe când rezultatele obținute prin utilizarea ecuației CKD-EPI în baza Cistatinei C neajustată a avut cele mai apropiate valori raportate la rezultatele obținute prin ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei C și Creatininei: 44,33 ml/min/1,73 m² vs. 43,39 ml/min/1,73 m² în lotul de studiu și 79,22 vs. 78,29 ml/min/1,73 m² în lotul de control. În studiul nostru, ecuațiile ce au utilizat doar nivelul Creatininei serice au supraestimat valoarea RFG comparativ cu ecuațiile ce au utilizat nivelul seric al Cistatinei C.

Tabelul 3.2. Valorile medii ale RFG estimate prin diferite ecuații în SCR (p<0,0001)

RFG estimată	SCR Medie±SEM	Fără SCR Medie±SEM	Î 95%
RFG _{cyscr}	43,39±1,29	78,29±1,34	31,21-38,57
RFG _{cyscrG}	50,92±1,63	91,91±1,89	36,03-45,95
RFG _{cys}	37,77±1,41	67,64±1,79	25,35-34,39
RFG _{cysG}	44,34±1,72	79,22±2,17	29,37-40,39
RFG _{epi}	55,39±2,34	91,93±1,62	30,98-42,11
RFG _{epiG}	64,74±2,78	108,1±2,51	35,99-50,75
RFG _m	54,27±2,28	94,85±2,49	33,91-47,26
RFG _{mG}	62,62±2,74	111,19±3,44	39,86-57,28
RFG _{100/cistatina}	60,51±1,79	92,14±2,15	24,53-35,52
RFG _{CG}	70,37±3,25	125,6±5,06	43,23-67,23

Am examinat curbele ROC pentru formulele de estimare a RFG pentru aprecierea valorii diagnostice a fiecărui test în raport cu RFG_{cyscr} (Tabelul 2.3).

Tabelul 3.3 Evaluarea comparativă a formulelor de estimare a RFG ($p < 0,001$)

Parametru statistic	RFG _m	RFG _{epi}	RFG _{cys}	RFG _{100/cys}	RFG _{CG}
AUC	0,91	0,92	0,94	0,9	0,87
Criteriul optim	≤ 70	≤ 73	≤ 50	$\leq 71,94$	$\leq 91,1$
Sensibilitate, %	80,7	84,34	84,15	78,05	83,1
Specificitate, %	86,0	87,36	84,34	89,39	78,2
Valoarea predictivă pozitivă (VPP), %	68,9%	71,9%	73,8%	73,9%	59,3%
Valoarea predictivă negativă (VPN), %	92,1%	93,6%	93,7%	91,5%	92,4%
ÎI 95%	0,85-0,95	0,86-0,95	0,89-0,97	0,84-0,94	0,81-0,92

În mod ideal, eficacitatea unui test de estimare a RFG trebuie comparat cu RFG măsurată prin clearance-ul plasmatic și urinar al unor markeri exogeni. Măsurarea clearance-ului cu ajutorul markerilor exogeni este complexă, costisitoare și dificil de aplicat în practica clinică de rutină. Astfel, constatăm ca AUC are valoare maximă pentru formulele RFG_{cys} (0,94) și RFG_{epi} (0,92), iar pentru ecuația Cockroft Gault clasică s-a înregistrat valoarea minimă (0,87). Sensibilitatea maximă a fost apreciată pentru RFG_{epi} (84,34%) și pentru RFG_{cys} (84,15%), însă pentru criteriu optim diferit RFG ≤ 73 ml/min/1,73 m² vs. RFG ≤ 50 ml/min/1,73 m². Specificitatea maximă o are RFG_{100/cys} (89,39%), însă, în cazul RFG apreciată în baza Cistatinei (RFG_{100/cys}) a fost constatată cea mai mică sensibilitate (78,05%) în raport cu RFG_{cys}. Valoarea predictivă pozitivă maximă a fost stabilită pentru RFG_{100/cys} (73,9%) și RFG_{cys} (73,8%), iar în cazul utilizării RFG estimate în baza ecuației Cockroft Gault clasice s-a identificat cea mai mică valoare predictivă pozitivă (59,3%). Lipsa afectării renale a fost cel mai exact apreciată prin estimarea RFG în baza Cistatinei C (valoarea predictivă negativă -93,7%, $p < 0,001$) și RFG_{epi} (valoarea predictivă negativă -93,6%, $p < 0,001$).

La compararea metodelor de estimare a RFG ajustate și neajustate pentru suprafața ariei corporale observăm eficiența crescută pentru formulele ajustate: 0,906 vs. 0,901 pentru RFG_m și RFG_{mG}, respectiv; 0,915 vs. 0,905 pentru RFG_{epi} și RFG_{epiG}, respectiv; 0,936 vs. 0,928 pentru RFG_{cys} și RFG_{cysG}, respectiv. Diferența se poate datora și selecției ecuației la care s-a făcut raportarea RFG_{cys}, ajustată.

Datele studiului demonstrează că toate modelele examinate sunt eficiente pentru diagnosticul afectării renale la pacienți cu ICC. Toate metodele de estimare s-au dovedit a fi modele excelente de diagnostic cu excepția metodei de estimare prin ecuația Cockroft Gault clasică (AUC 0,87, $p < 0,001$) care a fost apreciată ca model bun de estimare, date susținute și analiza valorii $p = 0,0001$. Valoarea diagnostică maximă a fost stabilită pentru ecuațiile CKD-EPI în baza Cistatinei C și Creatininei, neajustată; ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei C (ajustată) și ecuația CKD-EPI în baza Creatininei (ajustată).

Eficientizarea aprecierii și stratificării riscului cardiorenal sunt cruciale. Rareori este posibilă măsurarea RFG cu un marker exogen în viața reală. Astfel, continuăm să ne bazăm pe aprecierea RFG prin markeri endogeni, necostisitori precum Creatinina și Cistatina C. Clasificăm, de obicei, pacienții în funcție de RFG estimată și nu distingem între moleculele utilizate pentru măsurători. Practic, presupunem ca vom avea același rezultat pentru oricare dintre markerii utilizați.

Am continuat cercetarea prin evaluarea nivelului Cistatinei C serice, valoarea medie a căreia a fost de $1,79 \pm 0,06$ mg/dl (ÎÎ 95% 1,67-1,91) pentru pacienții cu SCR și de $1,12 \pm 0,02$ mg/dl (ÎÎ 95% 1,09-1,19) la cei fără SCR ($p < 0,001$). Sensibilitatea testului a fost de 78,05% și specificitatea de 89,39% pentru criteriul optim al Creatininei $> 1,38$ mg/dl, cu valoarea predictivă pozitivă de 90,2% și valoarea predictivă negativă de 76,4%. La examinarea curbei ROC pentru aprecierea valorii diagnostice a Cistatinei C în SCR, am obținut AUC 0,9 (ÎÎ 95% 0,84-0,94, $p < 0,001$), deci nivelul Cistatinei C este un model excelent pentru diagnosticul SCR, însă mai puțin exact comparativ cu RFGe.

Am evaluat nivelul Creatininei serice, valoarea medie a căreia a fost de $1,38 \pm 0,07$ mg/dl (ÎÎ 95% 1,24-1,52) pentru pacienții cu SCR și de $0,79 \pm 0,02$ mg/dl (ÎÎ 95% 0,75-0,84) la cei fără SCR ($p < 0,001$). Sensibilitatea testului a fost de 78,05% și specificitatea – de 86,36% pentru criteriul optim al Creatininei $> 0,92$ mg/dl, cu valoarea predictivă pozitivă de 87,8% și valoarea predictivă negativă – de 75,8%. La examinarea curbei ROC pentru aprecierea valorii diagnostice a Creatininei în SCR, am obținut AUC 0,877 ($p < 0,001$), deci nivelul Creatininei este un model bun pentru diagnosticul SCR, însă mai puțin eficient comparativ cu nivelul Cistatinei C și al RFG estimate prin majoritatea ecuațiilor, cu excepția ecuației Cockcroft Gault care are valoare diagnostică similară (AUC - 0,87).

La evaluarea raportului Cistatinei C la creatinină am obținut valori mai mici la subiecții cu SCR ($1,49 \pm 0,07$) comparativ cu pacienții fără SCR confirmat ($1,62 \pm 0,15$, $p > 0,05$), ceea ce confirmă că pacienții din lotul de control deși nu întrunesc recomandările Conferinței de Consens AQDI pentru diagnosticul SCR (2), manifestă deja disfuncții renale incipiente.

Nivelul ureei serice a avut valoarea de $10,88 \pm 0,54$ mmol/l la pacienții cu afectarea funcției renale și $8,28 \pm 0,28$ mmol/l la cei cu RFG > 60 ml/min/1,73 m² ($p < 0,001$), iar rata proteinuriei a fost de 67,5% – în lotul de studiu și 60,9% – în lotul de control. Valoarea medie a proteinuriei a fost de $0,16 \pm 0,36$ g/l (ÎÎ 95% 0,08-0,24) în lotul de studiu și $0,17 \pm 0,06$ g/l (ÎÎ 95% 0,05-0,29) în lotul de control, fără diferență statistică semnificativă ($p > 0,05$).

3.4 Particularități de diagnostic. Evaluarea funcției cardiace

Pentru evaluarea funcțională inițială am utilizat testul de mers în interval de 6 minute. Aplicabilitatea acestui test a fost limitată de vârsta avansată, gravitatea bolii și patologii asociate. Astfel, testul complet a fost tolerat doar de 138 pacienți (61 subiecți cu SCR și 77 subiecți fără SCR). Toleranța la efort pe lot a fost mai diminuată la pacienții cu afectare renală ($251,36 \pm 9,29$ m vs. $293,58 \pm 7,96$ m, $p < 0,001$).

Pentru evidențierea modificărilor structurale și funcționale ale cordului a fost efectuat examenul ecocardiografic (EcoCG) în regim bidimensional. Toți participanții studiului au avut FEVS $\leq 49\%$. Datele EcoCG sunt redate în tabelul 2.4.

Tabelul 3.4. Rezultatele Ecocardiografiei în loturile cercetate ($p > 0,05$)

Parametrul	Lotul de cercetare (M \pm m)	Lotul de control (M \pm m)	În 95%
DTSVS, mm	57,03 \pm 0,77	57,8 \pm 0,81	(-1.72)-2.67
AS, mm	51,49 \pm 0,78	52,81 \pm 0,91	(-1.06)-3.72
FEVS, %	40,72 \pm 0,83	40,16 \pm 0,76	(-2,77)-1,66
PPVS, mm	11,60 \pm 0,19	11,39 \pm 0,19	(-0.74)-0.33
PSAP, mmHg	50,43 \pm 1,48	49,32 \pm 1,52	(-5.29)-3.08
SIV, mm	12,25 \pm 0,27	11,71 \pm 0,23	(-1.22)-0.15

În lotul de studiu s-au înregistrat valori ușor crescute pentru FEVS: $40,72 \pm 0,83$ vs. $40,16 \pm 0,76$ %; PPVS: $11,60 \pm 0,19$ vs. $11,39 \pm 0,19$ mm; PSAP: $50,43 \pm 1,48$ vs. $49,32 \pm 1,52$ mmHg și SIV: $12,25 \pm 0,27$ și $11,71 \pm 0,23$ mm comparativ cu lotul control. Deși multe studii au descris rolul nivelului FEVS în dezvoltarea afectării renale în ICC (preponderent în IC acută), nu am observat diferențe cu semnificație statistică ($p > 0,05$). Nivelul FEVS nu a corelat cu rata filtrării glomerulare sau cu prezența SCR, riscul de dezvoltare a SCR în ICC-FEr, RR=0,91 ($p > 0,05$). Evaluarea FEVS nu poate fi utilizată ca model de diagnostic pentru SCR, aria sub curba ROC (AUC) fiind de 0,55 ($p > 0,05$).

Diagnosticul clinic al ICC poate fi o adevărată provocare. Elemente din istoricul medical, din examenul clinic, precum și datele electrocardiografice (ECG) pot furniza date importante, însă pentru obținerea unui diagnostic de mare precizie sunt necesare teste diagnostice adiționale, EcoCG și aprecierea peptidului natriuretic cerebral (NT-proBNP).

În rezultatul analizei valorilor NT-proBNP s-au obținut valori medii ale NT-proBNP egale cu $5283,24 \pm 727,22$ pg/ml (intervale variaționale 3836,571 – 6729,902 pg/ml) în grupul cu SCR vs. $2635,03 \pm 427,56$ pg/ml (intervale variaționale 1785,076 – 3484,993 pg/ml) în grupul fără SCR, cu semnificație statistică ($p < 0,01$). Valori ale NT-proBNP ridicate peste normă s-au apreciat la toți participanții studiului. S-a obținut o corelație inversă, statistic semnificativă dintre nivelul NT-proBNP și RFG ($r = 0,33$; $p < 0,01$) (Figura 2.1).

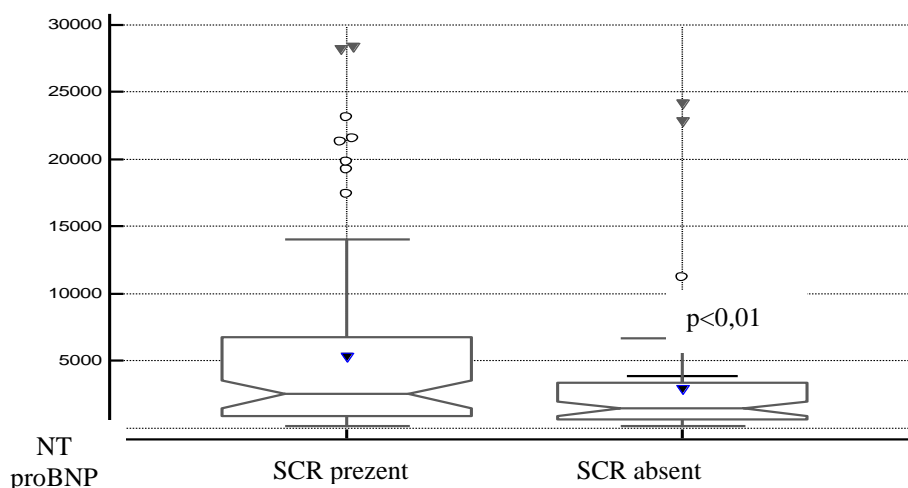


Figura 3.1. Aprecierea valorilor NT-proBNP în lotul de studiu

Am evaluat corelația între nivelul NT-proBNP și RFG estimată prin restul formulelor utilizate în studiu. Am obținut corelații ușoare, cu valori apropiate: pentru RFG_{cyscr} , $r=0,33$ ($p=0,002$), pentru RFG estimata prin ecuația Epi în baza Cistatinei C și Creatininei serice ajustată la greutatea corporală, $r=0,28$ ($p=0,011$); pentru RFG estimată prin ecuația Epi în baza Cistatinei C, $r=0,27$ ($p=0,015$), iar pentru RFG_{cys} ajustată la greutatea corporală, $r=0,22$ ($p=0,05$); la utilizarea formulelor de estimare în baza Creatininei serice corelația a fost de $r=0,26$ ($p=0,018$) vs. $r=0,23$ ($p=0,038$) pentru RFG_{epi} neajustată/ ajustată la greutatea corporală și $r=0,25$ ($p=0,022$) vs. $r=0,25$ ($p=0,025$) pentru RFG estimată prin ecuația MDRD neajustată/ ajustată la aria suprafeței corporale. În cazul $RFG_{100/cys}$, $r=0,26$ ($p=0,019$), iar pentru RFG estimată prin ecuația Cockroft Gault, $r=0,24$ ($p=0,029$). Corelația NT-proBNP și RFG a fost una ușoară, cel mai înalt și semnificativ coeficient de corelație s-a înregistrat pentru RFG_{cyscr} , formula utilizată pentru divizarea loturilor în studiu.

Reieșind din cele expuse, am evaluat nivelul peptidului natriuretic cerebral în funcție de severitatea ICC și gradul disfuncției sistolice. Astfel, media NT-proBNP la persoanele cu SCR tip 2 și ICC CF II NYHA a constituit $3436,50 \pm 1489,46$ vs. $1844,95 \pm 393,19$ pg/dl la cei fără afectare renală ($p > 0,05$). La subiecții cu IC CF III NYHA valoarea NT-proBNP a constituit $5145,02 \pm 907,44$ pg/dl în lotul de studiu vs. $2997,33 \pm 622,49$ pg/dl în lotul de control ($p > 0,05$); iar la subiecții cu ICC CF IV NYHA au fost înregistrate valori ale peptidului natriuretic cerebral de $6753,71 \pm 1689,69$ pg/dl și, respectiv, $2150,10 \pm 743,75$ pg/dl ($p < 0,05$).

În ceea ce privește nivelul FEVS, mediile s-au repartizat astfel: pentru subiecții cu FEVS intermediară (ICC-FEi 40-49%) valoarea NT-proBNP a fost de $4183,25 \pm 781,12$ pg/dl în prezența SCR vs. $1973,84 \pm 528,18$ pg/dl în absența afectării renale ($p < 0,05$). Un nivel mai înalt al NT-proBNP s-a apreciat pentru ICC cu FEVS redusă (ICC-FEr $< 40\%$) în prezența SCR de $7331,48 \pm 1432,42$ pg/dl vs. $3528,54 \pm 689,29$ pg/dl în absența afectării renale ($p < 0,05$).

În studiul prezentat nu s-au obținut corelații între valorile NT-proBNP și severitatea ICC conform CF NYHA ($r=0,16$, $p>0,05$), însă s-a observat o corelație inversă, semnificativ statistică cu gradul disfuncției sistolice a VS ($r=0,37$, $p<0,001$).

După analiza selectivă, minuțioasă a tuturor factorilor clinici luați în calcul în studiul prospectiv, s-au evidențiat parametri mai importanți, prin care se deosebea semnificativ subgrupul de bolnavi cu SCR de cel fără SCR. (Tabelul 2.5)

Tabelul 3.5 Prognozarea apariției SCR

Parametri		SCR absent	SCR prezent
Trigliceridele serice, mmol/l	<1,7	77,5% **	55,6%
	≥1,7	22,5% **	44,4%
Vârsta, ani		62,092±0,958***	68,325±1,06
NT-proBNP, ng/ml		2635,03±427,56**	5283,24±727,22
Durata bolii CV, ani		12,39±1,01**	17,42±1,58
TSH, mmol/l		3,08±0,6*	6,29±1,4
ICC, CF NYHA	II	23% *	16,9%
	III	65,5% *	56,6%
	IV	11,5% *	26,5%
Fibrilația atrială	Prezent	64,4% *	49,4%
	Absent	35,6% *	50,6%
Cardiopatia ischemică	Absent	27,6% **	14,5%
	CF II	9,2% **	4,8%
	CF III	39,1% **	41%
	CF IV	24,1% **	39,8
Prognostic		83,15 %	83,95%

Notă: * $p<0,05$ vs. lotul de control, ** $p<0,01$ vs. lotul de control, *** $p<0,001$ vs. lotul de control

Aceștia au fost: vârsta, durata bolii CV, CF a ICC conform NYHA, prezența fibrilației atriale, prezența CPI, nivelul NT-proBNP, nivelul seric al hormonului tireotrop și nivelul trigliceridelor serice. Analiza discriminantă, folosind aceste 8 variabile, permite prognosticarea corectă a apariției SCR în 83,95% din cazuri și absenței SCR în 83,15 % cazuri (218). Astfel, la pacienții din studiul nostru s-a observat creșterea riscului pentru instalarea SCR odată cu avansarea în vârstă, creșterea duratei bolilor CV și progresiei ICC.

3.5 Evaluarea calității vieții și a factorilor psihosociali la pacienții cu SCR

Impactul SCR asupra calității vieții a fost apreciat prin utilizarea chestionarului SF-36, care prezintă, de fapt, un instrument general, elaborat pentru a fi aplicabil unei varietăți mari de condiții. SF-36 este util pentru a monitoriza pacienții cu condiții patologice unice sau complexe și pentru a compara statusul lor cu cel al populației generale.

În rezultatul studiului s-a constatat că media scorului sănătății generale la pacienții cu ICC asociată cu BCR au constituit: 23,6±2,42 vs. 30,8±2,38 ($p<0,05$) în rest. Deteriorarea stării de sănătate este de asemeni mai evidentă la subiecții cu SCR 17,69±1,92 comparativ cu cei fără afectare renală 9,42±1,67 ($<0,01$). Devine evident faptul că calitatea vieții este mai afectată la

subiecții cu afectare renală comparativ cu pacienții din lotul de control. Analiza comparativă a valorii medii a funcționalității fizice la pacienții cu SCR și fără SCR, a constatat următoarele valori: $9,04 \pm 1,32$ vs. $17 \pm 1,64$ ($p < 0,001$). Diferența între scale a constituit pentru funcționalitatea fizică $-7,96$, iar pentru rolul funcționalității fizice $-11,87$, ceea ce denotă faptul că la pacienții ce prezintă afectare renală pe fondal de ICC, impactul negativ al calității vieții se explică prin limitări ale activităților fizice, diminuarea capacității de muncă sau a altor activități zilnice rezultate din sănătatea fizică. Valoarea medie a activității fizice efectuate conform Scalei funcționalității fizice a fost semnificativ dependentă de nivelul peptidului natriuretic cerebral și FEVS, însă nu au fost influențate de vârsta pacientului. Datele analizei statistice a valorii scalei ce relevă intensitatea durerii corporale au demonstrat o diferență statistică semnificativă ($p < 0,05$) între loturile de studiu - pacienți cu SCR ($21,39 \pm 1,99$) și cei fără SCR ($27,99 \pm 2,06$). În rezultatul analizei corelaționale după metoda Pearson, s-a remarcat o corelație inversă, semnificativ statistică, cu nivelul NT pro-BNP ($r=0,46$; $p < 0,001$) și CF ICC ($r=0,4$; $p < 0,001$); Corelație ușoară, directă, cu gradul de mobilitate a pacientului ($r=0,36$; $p < 0,001$) și cu RFGc ($r=0,29$, $p < 0,05$).

Conform scalei de sănătate generală, pentru aprecierea propriei sănătăți de către persoanele din lotul de studiu, 70% consideră că sănătatea lor generală este mediocră. Nici un pacient nu percepe sănătatea generală ca “foarte bună”. Perceperea propriei stări de sănătate, un parametru la fel de important, ce reflectă calitatea vieții, inclus în acest chestionar la pacienții cu SCR valorile scorului constituie $21,39 \pm 1,99$ vs. cei fără SCR ($20,35 \pm 1,64$, $p > 0,05$). Starea sănătății generale a corelat cu nivelul NT pro-BNP ($r=0,43$, $p < 0,001$), corelație inversă, statistic semnificativă. Scala de vitalitate, ne demonstrează faptul precum că vitalitatea și energia sunt rareori sau niciodată resimțite de către pacienții cu ICC cu/fără SCR și predomină oboseala sau extenuarea. Astfel, nivelul de energie în lotul de bază ($15,06 \pm 1,56$) vs. lotul de control ($19,88 \pm 1,71$) a fost semnificativ statistic mai redus ($p < 0,05$). Vitalitatea a corelat cu nivelul NT pro-BNP ($r=0,37$, $p < 0,001$), corelație inversă, statistic semnificativă.

Prin urmare, la pacienții cu SCR activitățile fizice obișnuite zilnice, efectuate de-a lungul zilei influențează mai evident capacitatea de muncă comparativ cu cei fără SCR, prin reducerea timpului acordat muncii sau altor activități din cauza dificultății de realizare.

Am evaluat impactul bolii asupra stării psihologice generale, care a fost apreciat prin chestionarul generic Indicele Bunăstării Generale (GWB). Media scorului general a constituit pentru grupul cu SCR $-32,67$ puncte (ÎÎ 95% $29,43 -35,9$) vs. $37,09$ puncte (ÎÎ 95% $33,81-40,38$) la pacienții lotului de control – fără implicări renale, ambele rezultate fiind calificate drept o stare de suferință severă ($p < 0,05$). La divizarea scorului total al chestionarului GWB, în trei niveluri, în funcție de severitatea suferinței psihologice, am obținut următoarea distribuție:

suferință severă (de la 0 la 60 puncte) au prezentat 73 (93,6%) pacienți cu SCR și 58 (87,88%) dintre cei fără SCR; suferință moderată (61-72 puncte) au manifestat 5 (6,4%) pacienți din primul grup și 6 (9,1%) din lotul de control; nici un pacient implicat în studiu nu a avut stare psihologică bună (73-110 puncte). Am constatat că pacienții cu SCR au o stare psihologică mai alterată, comparativ cu pacienții fără SCR, fiind condiționată de depresii, anxietate și nivelul redus al vitalității legate atât de problemele cardiace cât și de disfuncția renală.

Nivelul stresului psihoemoțional a fost apreciat prin diferite scale: Scala de Evaluare a Readaptării Sociale; Scala Stresului Perceput și Chestionarul de evidențiere a factorilor de diminuare și de sporire a rezistenței la stres. Datele demonstrează că nivelul stresului a fost mai înalt la subiecții cu SCR comparativ cu cei fără SCR, iar în lotul cu SCR factorii ce sporesc rezistența la stres s-au întâlnit mai frecvent, însă fără impact semnificativ asupra sănătății generale ($r=0,22$; $p>0,05$), observându-se și o corelație semnificativă cu stresul perceput ($r=0,43$; $p<0,001$).

3.6 Prognosticul pacienților cu sindrom cardiorenal

Datele din literatura existentă au descris impactul negativ al afectării funcției renale asupra evoluției ICC indiferent de parametrul prognostic studiat (endpoint). Pentru a evalua impactul prognostic al SCR tip 2 am monitorizat subiecții timp de 6 luni. Obiectivele monitorizării au fost: rata de respitalizare, durata spitalizărilor repetate, accidentele cardio-/cerebrovasculare survenite pe parcursul a 6 luni, mortalitatea la 6 luni. Pe parcursul monitorizării, 40 (48,19%) pacienți în lotul de studiu și 32 (38,78%) – în lotul de control au avut cel puțin o spitalizare repetată, cu durata medie cumulată de $20,38\pm 2,26$ zile și $15,96\pm 1,9$ zile, respectiv ($p<0,01$). Rata accidentelor vasculare acute a fost destul de înaltă în 16 (19,28%) cazuri la pacienții cu SCR și 8 (9,19%) cazuri la pacienții fără afectare renală ($p<0,01$). Ulterior, am examinat factorii predictorii, clinici și paraclinici, și am evidențiat 5 dintre ei – cei mai importanți, printre care se deosebeau semnificativ pacienții ce au dezvoltat accidente vasculare acute (Tabelul 2.6).

Tabelul 3.6 Factorii predispozanți survenirii accidentelor vasculare acute

Parametri		Cu accidente vasculare	Fără accidente vasculare
		%	%
Stresul	Ocazional	90,5**	61,1
	Zilnic	9,5	38,9
Antecedentele de AVC	Prezent	37,5***	10,3
	Absent	62,5	89,7
RFG _{mdrd} , ml/min/m ²	<60	54,2**	26,9
	≥60	45,8	73,1
Durata BCV, ani M±m		10,83±1,578*	15,51±1,06
Diametrul AS, mm M±m		49,73±1,23*	52,57±0,67
Prognostic		70,0%	76,92%

Notă:* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$

Analiza discriminantă, folosind aceste 5 variabile, permite prognosticarea accidentelor vasculare acute în 70,0%, iar absența lor în 76,92% din cazuri. Astfel, la pacienții din studiul nostru s-a observat creșterea riscului de apariție a accidentelor vasculare acute odată cu creșterea duratei patologiei CV, prezența mai frecventă a situațiilor emoționale stresante și a accidentelor vasculare cerebrale în anamneză, scăderea ratei filtrării glomerulare și dilatarea atriului stâng.

Parametrul cel mai important în această monitorizare a fost mortalitatea la 6 luni. În studiul nostru 29 (16,2%) pacienți au decedat pe parcursul monitorizării (6 luni) deși am mai înregistrat 14 decese (6 cazuri cu SCR și 8 cazuri fără SCR) ce au survenit după 7-8 luni – până la 11 luni (Figura 2.2).

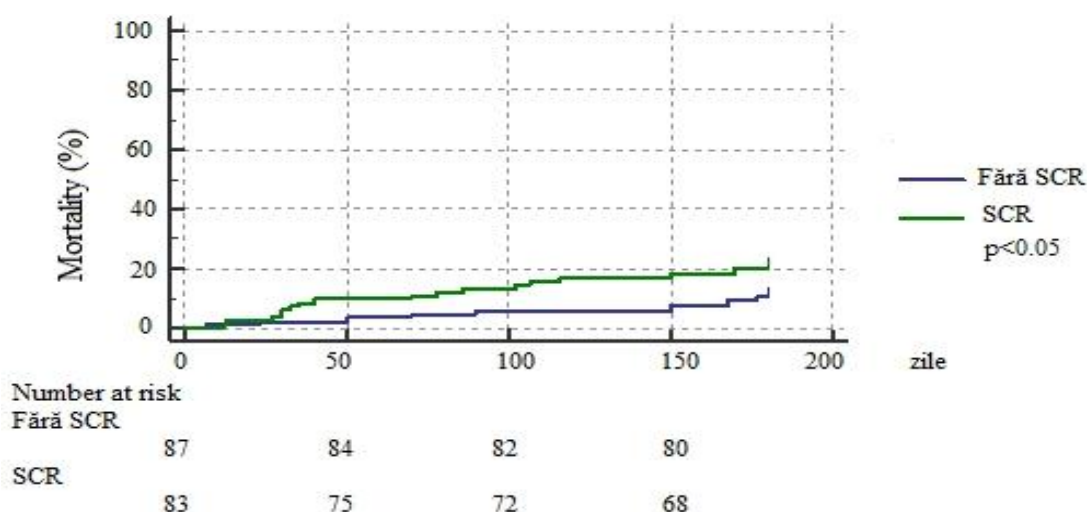


Figura 3.2. Curba Kaplan Meier – mortalitatea la 6 luni la pacienții cu sau fără SCR

Comparativ cu pacienții fără afectare renală, la pacienții cu SCR decesul la termenul de 6 luni a fost înregistrat mai frecvent: 20 (24,1%) vs. 9 (10,3%) cazuri, respectiv ($p < 0,05$). RFG estimată prin diferite ecuații are sensibilitate și specificitate diferită pentru identificarea cazurilor cu risc crescut de deces. La analiza comparativă a curbelor ROC, RFG estimată prin ecuația EPI în baza Cistatinei C s-a dovedit a fi cel mai eficient parametru cu aria de sub curba ROC (AUC) de $0,756 \pm 0,05$ ($p < 0,01$); urmată de RFG estimată prin formula simplă cu utilizarea Cistatinei C cu AUC de $0,728 \pm 0,06$ și RFG estimată prin ecuația EPI în baza Cistatinei C și a creatininei cu AUC de $0,717 \pm 0,05$. Valoarea cea mai redusă a fost determinată pentru RFG estimată prin ecuația Cockcroft-Gault cu AUC de $0,581 \pm 0,07$ (Tabelul 2.7; Figura 2.3).

Tabelul 3.7 Valoarea comparativă a estimării RFG prin diferite ecuații ($p < 0,001$)

Ecuția de estimare	AUC, M \pm m	Interval de încredere 95%
RFG _{cys}	0,756 \pm 0,05	0,67 - 0,82
RFG _{100/cistatina}	0,728 \pm 0,06	0,65 - 0,79
RFG _{cyscr}	0,717 \pm 0,05	0,64 - 0,79
RFG _{epi}	0,617 \pm 0,06	0,53 - 0,69
RFG _m	0,615 \pm 0,06	0,53 - 0,69
RFG _{CG}	0,581 \pm 0,07	0,49 - 0,66

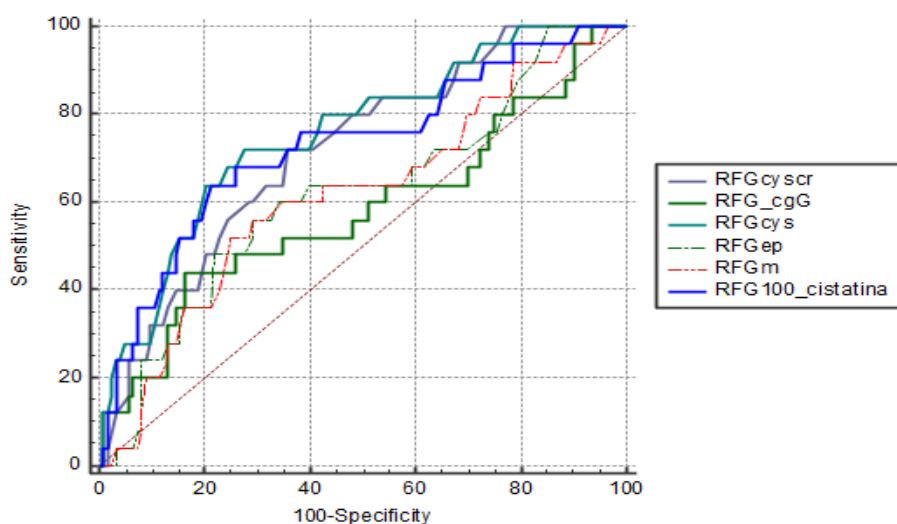


Figura 3.3 Curba ROC comparativă pentru RFG estimată prin diferite formule (p<0,01).

Parametrii prin care se deosebeau semnificativ pacienții decedați de supraviețuitori au fost: RFG estimate în baza RFG_e și Cistatinei C, gradul de mobilitate a pacientului, nivelul Cistatinei C serice, durata bolii CV, severitatea ICC; prezența/absența stresului emoțional și nivelul hemoglobinei serice. Analiza discriminantă, folosind aceste 7 variabile, permite prognozarea decesului în 78,72%, iar absența lui în 79,31% din cazuri (Tabelul 2.8).

Tabelul 3.8 Factorii predictorii ai mortalității în SCR

Parametri		Supraviețuitori	Deces până la 6 luni
Cistatinei C, M±m, mg/dl		1,37±0,04**	1,82±0,13
Durata BCV, M±m ani		15,59±1,08*	11,21±1,64
Hemoglobina, M±m, g/l		130,60±1,59*	119,41±4,86
RFG _{100/cistatina} , %	<60 ml/min	19,9***	55,2
	≥60ml/min	80,1***	44,8
Mobilitate Pacient, %	imobilizat;	6,4**	10,3
	deplasare cu dificultate	41,8**	75,9
	dificultate medie de deplasare	33,3**	10,3
	activ	18,4**	3,4
Stres emoțional, %	prezent	92,2**	75,9
	absent	7,8**	24,1
ICC, CF NYHA, %	II	21,3**	13,8
	III	65,2**	41,4
	IV	13,5**	44,8
Prognostic		78,72%	79,31%

Notă *p< 0,05, ** p<0,01, ***p<0,001

În rezultatul monitorizării am stabilit că afectarea renală asociată celei cardiace are un impact dăunător în evoluția și prognosticul SCR. Prezența SCR crește rata respitalizării și durata medie cumulată a spitalizărilor. NT pro-BNP a avut valori mai înalte pentru pacienții cu SCR și prognostic nefavorabil comparativ cu ceilalți; iar la pacienții cu SCR și evoluție nefavorabilă FEVS a fost mai diminuată, iar presiunea în artera pulmonară a fost mai crescută față de pacienții cu evoluție favorabilă.

CONCLUZII GENERALE

1. Rata SCR la pacienții cu ICC este înaltă (27,7%). Factorii de risc pentru afectarea renală în ICC sunt: vârsta înaintată, sexul, durata mai mare a BCV și prezența CPI. Iar factorii predictivi apreciați pentru SCR sunt: nivelul seric al fragmentului N-terminal al peptidului natriuretic cerebral, nivelul seric al hormonului tireotrop și nivelul trigliceridelor serice.
2. Modificările funcționale renale în SCR se caracterizează prin rata crescută a formelor ușoare de afectare renală la bărbați și a formelor avansate la femei. Aprecierea RFG deține un rol primordial în diagnosticul SCR: comparativ cu RFG_{cyscr} performanță diagnostică maximă a fost constatată pentru formulele RFG_{epi} și RFG_{cys}. Determinarea Cistatinei C este o metodă foarte bună pentru diagnosticul SCR, însă mai puțin exactă comparativ cu RFG_e, iar determinarea Creatininei este o metoda bună pentru diagnosticul SCR, însă mai puțin eficientă comparativ cu aprecierea Cistatinei C și al RFG estimate prin majoritatea ecuațiilor.
3. Modificările funcționale cardiace la pacienții cu SCR sunt asociate cu valori mai înalte ale NT-proBNP în SCR, 5283,24±727,22 pg/ml vs. 2635,03±427,56 pg/ml la cei fără SCR (p<0,01), cu corelații ușoare, inverse între nivelul NT-proBNP și RFG (r= -0,33; p<0,01). Totodată, am constatat toleranță redusă la efort în lotul cu afectare renală.
4. SCR influențează semnificativ calitatea vieții, statutul psihoemoțional și fizic al pacientului, aducând un aport independent major în dereglările fizico-motorii. La pacienții cu SCR se observă afectarea mai accentuată a stării de vitalitate, a stării psihoemoționale manifestate prin depresie, anxietate, nefericire și nivelul redus al vitalității legate atât de disfuncția cardiacă cât și cea renală.
5. Monitorizarea de 6 luni a demonstrat creșterea duratei cumulate a spitalizărilor în SCR; dublarea ratei accidentelor vasculare determinate de durata BCV, prezența situațiilor stresante și a AVC în anamneză, scăderea RFG_{mdrd} și dilatarea AS. SCR a fost asociat cu dublarea mortalității CV. Riscul de deces al pacienților cu SCR a crescut odată cu progresarea afectării renale determinate prin RFG_e în baza Cistatinei C, durata bolii CV, severitatea ICC, prezența stresului psihoemoțional, scăderea hemoglobinei serice și gradului de mobilitate al pacientului.
6. Problema științifică soluționată în teză constă în elucidarea aspectelor clinice și paraclinice, evaluarea eficacității metodelor de diagnostic ale sindromului cardiorenal, fapt ce a contribuit la diagnosticarea sa precoce în scopul optimizării conduitei și îmbunătățirii calității vieții persoanelor cu sindrom cardiorenal și insuficiență cardiacă cronică. Evaluarea factorilor de risc și a predictorilor clinici ai SCR argumentează necesitatea screening-ului și conduitei individualizate la pacienții respectivi.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. În practica medicinei interne a lua în considerație următorii factorii de risc cu potențial de a induce afectarea renală în ICC: vârsta avansată, sexul, durata îndelungată a BCV și prezența CPI, cât și factorii predictorii ai SCR: nivelul seric al NT-proBNP, nivelul seric al TSH și al trigliceridelor serice.
2. Rezultatele studiului argumentează necesitatea monitorizării evoluției parametrilor modificările funcționale renale la pacienții cu SCR prin valorile RFG_e, Cistatinei C, Creatininei și ureei, iar cele cardiace – prin: aprecierea CF a ICC (NYHA), gradul disfuncției sistolice a VS la EcoCG și nivelul seric al NT-proBNP.
3. În diagnosticul precoce și selectiv al afectării renale la pacienții cu ICC este necesar de a folosi estimarea RFG prin utilizarea ecuațiilor în baza cistatinei C sau creatininei, și evitarea folosirii ecuației Cockcroft Gault. Totodată, este recomandată utilizarea metodei elaborate pentru aprecierea riscului de SCR în ICC cu fracția de ejeecție intermediară și redusă.
4. Este recomandată aprecierea RFG_e în baza ecuațiilor RFG_{cyscr}, RFG_{epi} și RFG_{cys} pentru o performanță maximă în diagnosticul SCR.
5. Utilizarea modelului de predicție a AVC la pacienții cu SCR, bazat pe 5 variabile (durata BCV, prezența evenimentelor stresante și a AVC în anamneză, scăderea RFG_{mdrd} și dilatarea AS). Scorul permite depistarea precoce a bolnavilor cu risc sporit de AVC, fapt ce impune o atenție sporită pentru această categorie de pacienți cu posibilă corijare la timp a programului terapeutic. Metoda poate fi utilizată nu doar de medicii cardiologi și nefrologi, ci și de medicii interniști, neurologi și medici de familie, la diferite etape de diagnostic.
6. Este recomandată estimarea RFG prin ecuațiile în baza cistatinei C pentru cea mai înaltă performanță în monitorizarea evoluției SCR și riscului de evenimente fatale.
7. Utilizarea modelului 1 de predicție a mortalității la pacienții cu SCR, bazat pe 7 variabile (diminuarea RFG_e în baza Cistatinei C, durata bolii CV, severitatea ICC, prezența stresului psihoemoțional, diminuarea nivelului hemoglobinei serice și a gradului de mobilitate al pacientului). Scorul permite depistarea precoce a bolnavilor cu risc sporit de deces, fapt ce impune o atenție sporită, o monitorizare mai strictă a pacienților cu risc crescut și intervenție posibilă mai precoce în tratamentul pacienților respectivi. Metoda poate fi utilizată atât de medicii cardiologi, cât și de nefrologi, interniști sau medici de familie.

BIBLIOGRAFIE

1. Ronco, C., McCullough, P., Anker, S. D., Anand, I., Aspromonte, N. et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. In.: *European Heart Journal*. 2010; 31:703–711. ISSN:1522-9645.
2. Cruz, D.N., Schmidt-Ott, K.M., Vescovo, G. et al. Pathophysiology of Cardiorenal Syndrome Type 2 în Stable Chronic Heart Failure: Workgroup Statements from the Eleventh Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI).. In. : *Contrib Nephrol*. 2013;182:117-36. ISSN:1662-2782.
3. Rangaswami, J., Bhalla, V., Blair, J.E.A., Chang, T.I., Costa, S. et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. on behalf of the American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Clinical Cardiology. In: *Circulation*. 2019;139:e840–e878. ISSN:1524-4539,
4. Vataman, E., Lîsîi, D., Jalba, U. Protocol clinic național „Insuficiență cardiacă cronică la adult”. Chișinău. 2014. 53 p.
5. Ponikowski, P., Voors, A.A., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). In : *European Heart Journal*. 2016; 37: 2129–2200. ISSN:1879-0844.
6. Heywood, J.T., Fonarow, G.C., Costanzo, M.R. et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE Database. In.: *Journal of Cardiac Failure*. 2007; 13(6): 422–430. ISSN:1532-8414 .
7. Cruz, D.N., Bagshaw, S.M. Heart-kidney interaction: epidemiology of cardiorenal syndromes., In.: *International journal of nephrology*. 2010. 2011:351291. ISSN:2090-214X.
8. Testani, J.M., Kimmel, S.E., Dries, D.L., Coca, S.G. Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction., In : *Circ Heart Fail*. 2011;4(6):685-9. ISSN:1941-3297.
9. Jackson, C.E., Solomon, S.D., Gerstein, H.C., Zetterstrand, S., Olofsson, B., et.al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. In : *Lancet*. 2009; 374(9689):543-50. ISSN:1474-547X.
10. Bock, J.S., Gottlieb, S.S. Cardiorenal Syndrome: New Perspectives. In. : *Circulation*. 2010; 121(23):2592-600. ISSN:1524-4539 .

11. De Vecchis, R., Baldi, C. Cardiorenal syndrome type 2: from diagnosis to optimal management. In : Therapeutics and Clinical Risk Management. 2014;10: 949–961. ISSN:1178-203X.
12. Шутов, А.М. , Ефремова, Е.В, Сабитов, И.А., Мензоро, М.В. Особенности клинико-психологического течения го течения с хронической сердечной недостаточностью,ассоциированной с хронической болезнью почек. In : Ульяновский медико-биологический журнал. 2013; 4:24-29. ISSN:2227-1848.
13. Dimsdale, E. Psychological Stress and Cardiovascular Disease. In : J Am Coll Cardiol. 2008; 51(13):1237–1246. ISSN:1558-3597.
14. Porat, Y. Variabilele psiho-sociale în programele personalizate de reabilitare a pacienților care suferă de boli cardiace coronariene. Universitatea Babeș-Bolyai Cluj-Napoca, rezumatul tezei de doctorat. 2013. <http://193.231.20.119/doctorat/teza/fisier/1146>.
15. Eknoyan, G., Lameire, N, Eckardt, N. et al. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. In: Kidney International Supplements. 2013; 3, 136–150, 2012. ISSN:2157-1716.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE

Articole în reviste științifice

- în reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS
1. **BIVOL, E., GRIB, L.** Psychosocial stress and quality of life in patients with type 2 cardiorenal syndrome. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2019, 54(1), 147-154. ISSN 2558-815X. doi.org/10.31688/ABMU.2019.54.1.20.
- în reviste din străinătate recunoscute
2. **BIVOL, E., GRIB, L., CAZAC, N., CERNEI, I.** Prevalence of renal changes in patients with heart failure with mid-range and reduced ejection fraction. In: *Romanian Journal of Cardiology*. 2018, 28(4), p. 430-435. (B+) ISSN 1583-2996.
- în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei articole în reviste de categoria B
3. **BIVOL, E., GRIB, L.** Prevalența și impactul obezității în insuficiența cardiacă: riscuri și monitorizare timp de șase luni. În: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2019, 17(4), p. 42-61. ISSN 2345-1467.
 4. **BIVOL, E., GRIB, L.** Evaluarea factorilor de risc cardiorenal la pacienți cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție $\leq 49\%$. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2018, 3(77), p. 46-51. ISSN 1729-8687.
 5. **BIVOL, E.** Evaluarea calității vieții la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție scăzută. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2018, 1-2(75-76), p. 36-39. ISSN 1729-8687.
 6. **BIVOL, E.** Prevalența sindromului cardiorenal 2/4 la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă sau moderat redusă. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2017, 2(72) p. 67-69. ISSN 1729-8687.
 7. **BIVOL, E., GRIB, L., SASU, B.** Modificările renale la pacienți cu insuficiență cardiacă În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2016, 2(66), p. 67-69. ISSN 1729-8687.
 8. **BIVOL, E.** Rolul biomarkerilor în diagnosticul sindromului cardiorenal tip 2. În: *Sănătate publică, economie și management în medicină*. 2016, 2(66), p. 82-86. ISSN 1729-8687.
 9. **BIVOL, E., GRIB, L., SASU, B.** Update on type 2 cardiorenal syndrome. În: *Curierul Medical*. 2015, 6(58), p. 53-58. ISSN 1875-0666.
- articole în reviste de categoria C
10. **BIVOL, E., GRIB, L., SASU, B.** Sindromul cardiorenal - revista literaturii. In: *Arta Medica*. 2016, 1 (58), p. 19-25. ISSN 1810-1852.

Teze în culegeri științifice

- în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)
11. **BIVOL, E., GRIB, L.** Rolul diabetului zaharat în sindromul cardiorenal tip 2. În: *Congresul Național de Cardiologie, 19-22 septembrie, 2019*. Romanian Journal of Cardiology. Sinaia, România: 2019, 29 (Supplement), pp. 295-296. ISSN: 2392-6910.
 12. **BIVOL, E.** Diabetes in type 2 cardiorenal syndrome. În: *Al 45-lea Congres Național al Societății Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, 22-25 mai, 2019*. Acta Diabetologica Româna. Sibiu, România: 2019, 45, p. 46-47. ISSN: 1584-6571.
 13. **BIVOL, E., GRIB, L., BALTAG, N., ABRAȘ, T.** Conexiuni și riscuri: sindromul metabolic și sindromul cardiorenal la pacienți cu insuficiență cardiacă. În: *Congresul internațional al Federației Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, 07-09 noiembrie, 2018*. Volum de rezumate. Cluj Napoca, România: 2018, p. 18.
 14. **BIVOL, E., GRIB, L., BALTAG, N., SASU, B. et.AL.** Prevalența sindromului cardiorenal-metabolic. În: *Conferința Națională Interdisciplinară NefroCarDia, 08-10 noiembrie, 2018*. Volum de rezumate. Timișoara, România: 2018, p. 41-44.
 15. **BIVOL, E., GRIB, L., SASU, B.** Prevalența sindromului cardiorenal tip 2 la pacienți cu insuficiență cardiacă cronică stabilă. În: *Congresul Național de Cardiologie, 19-22 septembrie, 2018*. Romanian Journal of Cardiology. Sinaia, România: 2018, 28 (Supplement), p. 30-31. ISSN: 2392-6910.
 16. **BIVOL, E., GRIB, L.** Thyroid function in type 2 cardiorenal syndrome. În: *Al 26-lea Congres al Societății Române de Endocrinologie, 27-30 iunie, 2018*. Acta endocrinologica. Sibiu, România: 2018, XIV(Spp. 1), p. 155-156. ISSN: 1841 – 0987.
 17. **BIVOL, E., GRIB, L.** Insulinorezistența și peptidul natriuretic cerebral la pacienți cu insuficiență cardiacă și FE redusă. În: *Al 43-lea Congres Național al Societății Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, 24-27 mai, 2017*. Acta Diabetologica Romana. Brașov, România: 2017, 43, p. 69-71. ISSN: 1584-6571.
- în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)
18. **BIVOL, E.** Renal function in chronic heart failure patients. In: *3rd International Conference On Non-Communicable Diseases „Health risk factors and prevention of injuries and diseases”, 05-07 iunie, 2019*. Abstract book. Chișinău: 2019, p. 68.
 19. **BIVOL, E.** Thyroid function and chronic kidney disease in heart failure patients. In: *The 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors, Medespera, 03-05 mai, 2018*. Abstract Book. Chișinău, Republica Moldova: 2018, p. 45.

Brevete de invenții și alte obiecte de proprietate intelectuală, materiale la saloanele de invenții

21. **BIVOL, E., GRIB, L., JUCOVSCI, C.** Method for cardiorenal syndrome risk prognosis in intermediate and reduced ejection fraction heart failure patients. In: *The 23rd International Exhibition of Inventics "INVENTICA 2019", 26 – 28 iunie 2019. Inventica.* Iași, România: 2019, p.246. ISSN: 1844-7880.

22. **BIVOL, E., GRIB, L., JUCOVSCI, C.** Method for stroke and myocardial infarction prognosis in type 2 cardiorenal syndrome and intermediate and reduced ejection fraction heart failure patients. In: *The 23rd International Exhibition of Inventics "INVENTICA 2019", 26 – 28 iunie 2019. Inventica.* Iași, România: 2019, p.245. ISSN: 1844-7880.

23. **BIVOL, E., GRIB, L., JUCOVSCI, C.** Method for death risk prognosis in cardiorenal syndrome and intermediate or reduced ejection fraction heart failure patients. In: *The 23rd International Exhibition of Inventics "INVENTICA 2019", 26 – 28 iunie 2019. Inventica.* Iași, România: 2019, p.247. ISSN: 1844-7880.

24. **BIVOL, E., GRIB, L., JUCOVSCI, C.** *Metodă de pronostic a riscului de accidente vasculare la pacienți cu sindrom cardiorenal tip 2 și insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție intermediară și redusă.* Hotărâre nr. 9232 din 2019.04.08 de acordare a Brevetului de invenție A61B 5/00 (2006.01).

25. **BIVOL, E., GRIB, L., JUCOVSCI, C.** *Metodă de pronostic a riscului de deces la pacienți cu sindrom cardiorenal tip 2 și insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție intermediară și redusă.* Hotărâre nr. 9230 din 2019.04.08 de acordare a Brevetului de invenție A61B 5/00 (2006.01).

26. **BIVOL, E., JUCOVSCI, C., GRIB, L.** *Metodă de apreciere a riscului de sindrom cardiorenal în insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție intermediară și redusă.* Hotărâre nr. 9231 din 2019.04.08 de acordare a Brevetului de invenție A61B 5/00 (2006.01).

ADNOTARE

Elena Bivol

„Particularități de evoluție și diagnostic ale sindromului cardiorenal la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică”

Teză de doctor în științe medicale.

Chișinău, 2019.

Lucrarea este expusă pe 134 pagini de text electronic și include: introducere, 6 capitole, concluzii și recomandări practice. Indicele bibliografic citează 234 surse literare. Teza este ilustrată cu 34 de tabele, 31 figuri, 8 anexe. Rezultatele au fost prezentate în 26 publicații științifice, 3 brevete de invenție.

Cuvinte-cheie: insuficiența cardiacă cronică, boala renală cronică, sindromul cardiorenal, calitatea vieții, factorii psihosociali, prognosticul.

Scopul lucrării: studierea evoluției, posibilităților de diagnostic și impactului sindromului cardiorenal tip 2 la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică.

Obiectivele cercetării: aprecierea incidenței și particularităților sindromului cardiorenal tip 2; identificarea factorilor de risc și predictorilor clinico-evolutivi ai sindromului cardiorenal tip 2; examinarea modificărilor funcționale și particularităților de diagnostic ale sindromului cardiorenal; estimarea impactului sindromului cardiorenal asupra calității vieții și supraviețuirii.

Noutatea și originalitatea științifică: În premieră, s-au efectuat cercetări științifice axate pe aprecierea particularităților clinico-paraclinice ale sindromului cardiorenal în insuficiență cardiacă prin evaluarea factorilor de risc și predictorilor clinici care influențează apariția și evoluția sindromului cardiorenal.

Problema științifică soluționată în teză constă în elucidarea aspectelor clinico-paraclinice, creșterea eficacității complexului de metode diagnostice ale sindromului cardiorenal, fapt ce a contribuit la diagnosticarea mai precoce în scopul optimizării conduitei clinico-diagnostice și îmbunătățirii calității vieții persoanelor cu sindrom cardiorenal.

Semnificația teoretică. Rezultatele studiului științific au o valoare teoretică incontestabilă, servind ca bază fundamentală în evaluarea și diagnosticul precoce al sindromului cardiorenal, argumentând necesitatea screening-ului factorilor de risc și a predictorilor clinici.

Valoarea aplicativă a lucrării. Rezultatele obținute au argumentat necesitatea implementării screening-ului precoce în practică, permit prognosticarea apariției sindromului cardiorenal, aprecierea riscului de accidente vasculare acute și riscului de deces în sindrom cardiorenal.

Implementarea rezultatelor: Rezultatele studiului au fost aplicate în procesul didactic la Disciplina Cardiologie din cadrul Departamentului Medicina Interna a USMF „Nicolae Testemițanu”, și implementate în activitatea practică a Secțiilor de Cardiologie, Nefrologie și Boli Interne ale IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfanta Treime”.

АННОТАЦИЯ

Елена Бивол

«Особенности эволюции и диагностики кардиоренального синдрома у больных с хронической сердечной недостаточностью»

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Кишинёв, 2019.

Работа написана на 134 страницах электронного текста и содержит: введение, 6 глав, обобщение полученных результатов, выводы и практические рекомендации. Библиографический указатель ссылается на 234 литературных источника. Диссертация дополнена 34 таблицами, 31 рисунками, 8 приложениями. Результаты были представлены в 26 научных публикациях, 3 патентах.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, кардиоренальный синдром, качество жизни, психосоциальные факторы, прогноз.

Цель исследования: изучение эволюции, возможностей диагностики и воздействия кардиоренального синдрома 2 типа.

Задачи исследования: оценка заболеваемости и особенностей кардиоренального синдрома 2 типа; выявление факторов риска и клинико-эволюционных предикторов кардиоренального синдрома 2 типа; исследование функциональных изменений и особенностей диагностики кардиоренального синдрома; оценка влияния кардиоренального синдрома 2 типа на качество жизни и выживаемость.

Новизна и научная и оригинальность: Впервые были проведены научные исследования, направленные на оценку клинико-параклинических особенностей кардиоренального синдрома при сердечной недостаточности путём анализа факторов риска и клинических предикторов, которые влияют на возникновение и развитие кардиоренального синдрома.

Научная задача, решаемая в диссертации: состоит в пояснении клинико-параклинических аспектов, повышении эффективности комплекса методов диагностики кардиоренального синдрома, что будет способствовать ранней диагностике в целях оптимизации клинико-диагностического ведения.

Теоретическое значение. Результаты научного исследования имеют существенное теоретическое значение, выступая в качестве основы для оценки и ранней диагностики кардиоренального синдрома и улучшения качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью и кардиоренальным синдромом.

Прикладное значение работы: Полученные результаты аргументировали необходимость внедрения раннего скрининга, позволили прогнозировать возникновение кардиоренального синдрома, оценивать риск возникновения острых сосудистых осложнений и смерти.

Внедрение результатов: Результаты исследования были применены в учебном процессе кафедры Кардиологии в составе Департамента Терапии ГУМФ «Николае Тестемицану», были внедрены в практическую деятельность отделений Кардиологии, Нефрологии и Внутренних болезней ПМСУ Муниципальной Клинической Больницы «Святая Троица».

SUMMARY

Elena Bivol

„Clinical and paraclinical characteristics of cardiorenal syndrome in chronic heart failure”

PhD thesis in medical sciences.

Chişinău, 2019.

The thesis is presented on 134 pages of typed text and contains introduction, 6 chapters, conclusions and practical recommendations. Bibliographic index quotes 234 published sources. It is illustrated with 34 tables, 31 diagrams, and 8 appendices. The results of the thesis were published in 26 scientific works, 3 patents.

Key words: chronic heart failure, chronic kidney disease, cardiorenal syndrome.

Aim of study: to assess the evolution, the diagnosis possibilities of and the impact of type 2 cardiorenal syndrome, quality of life, psychosocial factors, and prognosis.

Objectives: to assess the incidence and peculiarities of type 2 cardiorenal syndrome; identification of risk factors and clinical-evolutive predictors of the type 2 cardiorenal syndrome; to investigate functional changes and diagnosis peculiarities of cardiorenal syndrome; to estimate the cardiorenal syndrome impact on survival and quality of life.

The scientific novelty and originality: For the first time, scientific research focused on the assessment of the clinical and paraclinical features of cardiorenal syndrome in chronic heart failure was performed by assessing the risk factors and clinical predictors that influence the onset and evolution of cardiorenal syndrome.

The important scientific problem solved in the thesis: is to elucidate the clinical-paraclinical aspects, to increase the effectiveness of the complex diagnostic methods of the cardiorenal syndrome, which has contributed to the early diagnosis in order to optimize the clinical-diagnostic management, to improve the life quality and survival.

The theoretical importance: Scientific study results have significant practical value, serving as the basis for screening and early assessment and diagnosis of CRS, and argued the need to improve the risk factors and clinical predictors screening.

The applicable value of the work: The obtained results have argued the need to implement early screening in practice, allow the cardiorenal syndrome appearance prognostication, the stroke and myocardial infarction risk assessment and the risk of death in cardiorenal syndrome.

Practical implementation: The research results were applied in educational process at the Discipline of Cardiology Department of Internal Medicine of the “Nicolae Testemiţanu” State Medical and Pharmaceutical University, and have been implemented in practical work of the Departments of Cardiology, Nephrology and Internal Medicine of the PMSI "Sfânta Treime" Municipal Clinical Hospital.

BIVOL ELENA

**„PARTICULARITĂȚI DE EVOLUȚIE ȘI DIAGNOSTIC
ALE SINDROMULUI CARDIORENAL
LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CRONICĂ**

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale
Specialitatea 321.01 - Boli interne (Nefrologie)

Aprobat spre tipar: 20.12.2019	Formatul hârtiei 60x84, 1/16
Hârtie ofset. Tipar ofset.	Tiraj 70 ex.
Coli de tipar.: 2.25	Comanda nr. 1098

Tipărit la „Tipografia-Sirius” SRL,
MD-2004, Chișinău, str. A. Lăpușneanu, 2;

Tel. 022 232-352