

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”

Cu titlu de manuscris
C.Z.U.: 616.12-008.46-06:616.61

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

321.01 - Boli interne (Nefrologie)
Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

Grib Livi
doctor habilitat în științe medicale,
conferențiar universitar

Autor:

Bivol Elena

CHIȘINAU 2019

©Bivol Elena, 2019

Cuprins

ADNOTARE	5
LISTA TABELELOR	8
LISTA FIGURILOR	9
LISTA ABREVIERILOR	11
INTRODUCERE	14
1. CONCEPTE CONTEMPORANE DESPRE SINDROMUL CARDIORENAL LA PACIENȚI CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ	21
1.1 Insuficiența cardiacă cronică. Definiție, epidemiologie.	21
1.2 Boala cronică renală. Definiție, epidemiologie.	23
1.3 Sindromul cardiorenal. Definiție, clasificare, epidemiologie, patogenie	26
1.4 Diagnosticul sindromului cardiorenal	29
1.5 Calitatea vieții pacienților cu sindrom cardiorenal.....	42
1.6 Impactul stresului psihosocial asupra pacienților cu sindrom cardiorenal	44
1.7 Prognosticul.....	45
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE	48
2.1 Caracteristicile clinico-statutare ale lotului de studiu.....	48
2.2 Metode de cercetare utilizate în studiu	51
2.3 Metode de prelucrare statistică a rezultatelor	56
REZULTATELE CERCETĂRII.....	59
3 EVALUAREA RATEI ȘI FACTORILOR DE RISC LA PACIENȚII CU SINDROM CARDIORENAL ȘI INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CRONICĂ	59
3.1 Aprecierea ratei sindromului cardiorenal la pacienți cu insuficiență cardiacă cronică	59
3.2 Evaluarea factorilor de risc și predictorilor clinico-evolutivi la pacienții cu sindrom cardiorenal	65
4 MANIFESTĂRILE PARACLINICE ȘI PARTICULARITĂȚILE DE DIAGNOSTIC ALE SINDROMULUI CARDIORENAL	80
4.1 Aprecierea funcției renale.....	80
4.2 Evaluarea funcției cardiace.....	92
4.3 Determinarea dereglărilor metabolice	99
4.4 Estimarea funcției glandei tiroide și parametrilor de laborator generali	104

5 EVALUAREA CALITĂȚII VIEȚII ȘI A FACTORILOR PSIHOSOCIALI LA PACIENTII CU SINDROM CARDIORENAL	109
5.2 Impactul sindromului cardiorenal asupra calității vieții apreciată prin chestionarul SF-36.	109
5.3 Calitatea vieții și starea psihologică apreciate prin indicele bunăstării generale – General Well Being (GWB).....	113
5.4 Nivelul stresului psihoemotional apreciat prin diferite scale	113
6. PROGNOSTICUL PACIENȚILOR CU SINDROM CARDIORENAL.....	117
SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE	124
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE.....	132
Bibliografie	134

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 Medicină Internă a USMF „Nicolae Testemițanu”, și implementate în activitatea practică a Secțiilor de Cardiologie, Nefrologie și Boli Interne ale IMSP Spitalului Clinic Municipal „Sfânta 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 источников. 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 «Святой Троицы».

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.

LISTA TABELELOR

1. Tabelul 1.1. Definiția insuficienței cardiace cu fracție de ejeție a ventriculului stâng păstrată (IC-FEp), intermediară (IC-FEi) și redusă (IC-FEr)	21
2. Tabelul 1.2. Stadializare BCR	24
3. Tabelul 1.3. Clasificarea sindromului cardiorenal propusă de Ronco et al. (2010)	26
4. Tabelul 1.4. Definiția propusă pentru SCR tip 2 la pacienți cu ICC	29
5. Tabelul 3.1. Caracteristica generală a pacienților cu ICC incluși în cercetare	59
6. Tabelul 3.2. Caracteristica generală a variabilelor de timp ale ICC	59
7. Tabelul 3.3. Caracteristica generală a variabilelor afectării renale în ICC	61
8. Tabelul 3.4. Distribuția pacienților cu ICC conform stadiilor BCR și proteinuriei	62
9. Tabelul 3.5. Caracteristica generală a pacienților incluși în cercetarea prospectivă	66
10. Tabelul 3.6. Caracteristica generală a variabilelor ICC	67
11. Tabelul 3.7. Distribuția BCV conform datelor anamnestice	69
12. Tabelul 3.8. Stratificarea patologiilor CV preexistente	70
13. Tabelul 3.9. Analiza factorilor de risc generali	73
14. Tabelul 3.10. Modificările ponderale pe durata ultimului an	75
15. Tabelul 3.11. Evaluarea hiperglicemiei și indicele DZ în lotul de studiu	76
16. Tabelul 3.12. Particularitățile clinice ale ICC pe parcursul ultimelor 4 săptămâni	78
17. Tabelul 4.1. Valorile medii ale RFG estimate prin diferite ecuații la subiecți cu SCR	82
18. Tabelul 4.2. Evaluarea comparativă a formulelor de estimare a RFG	83
19. Tabelul 4.3. Repartiția cazurilor conform nivelului RFG și proteinuriei	90
20. Tabelul 4.4. Rezultatele ecografiei renale în loturile cercetate	91
21. Tabelul 4.5. Rezultatele Ecocardiografiei în loturile cercetate	92
22. Tabelul 4.6. Distribuția subiecților conform FEVS, (IC-FEi și IC-FEr)	93
23. Tabelul 4.7. Corelația între nivelul NT-proBNP și RFG estimată prin diferite ecuații	96
24. Tabelul 4.8. Aprecierea valorilor NT-proBNP în funcție de severitatea ICC și gradele disfuncției sistolice a VS	97
25. Tabelul 4.9. Caracteristica comparativă a parametrilor metabolici	99
26. Tabelul 4.10. Rata sindromului metabolic la pacienți cu SCR	102
27. Tabelul 4.11. Aprecierea valorii hormonilor tiroidieni în lotul de studiu	105
28. Tabelul 4.12. Analiza indicilor de laborator generali în loturi	105
29. Tabelul 4.13. Prognozarea apariției SCR	106

30. Tabelul 5.1. Evaluarea calității vieții (SF-36) la pacienții cu SCR	110
31. Tabelul 6.1. Respitalizarea până la 6 luni	117
32. Tabelul 6.2. Factorii predispozanți survenirii accidentelor vasculare acute	118
33. Tabelul 6.3. Valoarea comparativă a estimării RFG prin diferite ecuații	121
34. Tabelul 6.4. Factorii predictor ai mortalității în SCR	123

LISTA FIGURILOR

1. Figura 2.1. Designul studiului	51
2. Figura 3.1. Categoriile de vârstă, conform debutului ICC	60
3. Figura 3.2. Distribuția pacienților cu ICC conform FEVS	64
4. Figura 3.3. Curbele ROC pentru FEVS și ICC în diagnosticul SCR	65
5. Figura 3.4. Categoriile de vârstă ale pacienților cu SCR, conform includerii în studiu	68
6. Figura 3.5. Etiologia ICC în loturile cercetate	71
7. Figura 3.6. Distribuția indicelui masei corporale în lotul de studiu	74
8. Figura 4.1. Valoarea RFGcyscr la pacienți cu SCR	81
9. Figura 4.2. Curba ROC pentru ecuația MDRD	84
10. Figura 4.3. Curba ROC pentru ecuația MDRD, neajustată	84
11. Figura 4.4. Curba ROC pentru ecuația CKD-EPI în baza Creatininei	84
12. Figura 4.5. Curba ROC pentru ecuația CKD-EPI în baza Creatininei, neajustată	84
13. Figura 4.6. Curba ROC pentru ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei	85
14. Figura 4.7. Curba ROC pentru ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei, neajustată	85
15. Figura 4.8. Curba ROC pentru ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei C și Creatininei, neajustată	85
16. Figura 4.9. Distribuția subiecților în grupuri de vârstă	87
17. Figura 4.10. Nivelul RFGcyscr în funcție de prezența HTA și a SCR	87
18. Figura 4.11. Curba ROC pentru FEVS în diagnosticul SCR	94
19. Figura 4.12. Aprecierea valorilor NT-proBNP în lotul de studiu	95
20. Figura 4.13. Nivelul NT-proBNP în grupuri de vârstă	97
21. Figura 4.14 Nivelul NT-proBNP în dependența de IMC	98
22. Figura 4.15. Aprecierea RFG dependentă de prezența SCR și a DZ	100
23. Figura 4.16. Aprecierea NT-proBNP dependentă de prezența SCR și a DZ	100

24. Figura 4.17. Nivelul markerilor renali in dependenta de prezenta SCR si a diabetului zaharat	101
25. Figura 4.18. Valorile RFGcyscr estimate în funcție de prezența SCR și a obezității	104
26. Figura 6.1. Rata accidentelor vasculare survenite până la 6 luni la pacienți cu SCR	118
27. Figura 6.2. Curba Kaplan Meier – mortalitatea la 6 luni la pacienții cu SCR	119
28. Figura 6.3. Rata mortalității survenite până la 6 luni la pacienții cu sau fără SCR	120
29. Figura 6.4. Curba ROC comparativă pentru RFG estimată prin diferite formule	120
30. Figura 6.5. Curba ROC de apreciere a valorii prognostice a acidului uric în SCR	121
31. Figura 6.6. Nivelul NT pro-BNP la pacienți cu prognostic nefavorabil	121

LISTA ABREVIERILOR

ADQI	- Acute Dialysis Quality Initiative
Anti TPO	- Anticorpii antiperoxidază
AUC	- Aria sub curba ROC (<i>Aria under the curve</i>)
AVC	- Accident vascular cerebral
BCR	- Boala cronică renală
BCV	- Boala cardiovasculară
BNP	- Peptidul natriuretic atrial (<i>Brain natriuretic peptide</i>)
BP	- Durerea corporală (<i>Bodily pain</i>)
CA	- Circumferință abdominală
CF	- Clasa funcțională
CKD-EPI	- Colaborare Epidemiologică în Boala Cronică Renală (<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>)
CP	- Cardiopatie
CPI	- Cardiopatie ischemică
CV	- Cardiovascular
DZ	- Diabet zaharat
ECG	- Electrocardiografie
EcoCG	- Ecocardiografie
FCC	- Frecvența contracțiilor cardiace
FEVS	- Frația de ejecție a ventriculului stâng
FiA	- Fibrilație atrială
FR	- Factor de risc
GH	- Sănătatea generală (<i>General health</i>)
GWG	- Bunăstarea generală (<i>General well being</i>)
DAS	- Dilatarea atriului stâng
HbA1C	- Hemoglobină glicozilată
HDL	- Lipoproteine cu densitate înaltă (<i>High density lipoprotein</i>)
HTA	- Hipertensiune arterială
HVS	- Hipertrofie ventriculară stângă
IC	- Insuficiență cardiacă
ICC	- Insuficiență cardiacă cronică

IC-FEi	- Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție intermediară
IC-FEp	- Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată
IC-FEr	- Insuficiență cardiacă cu fracție redusă
ÎÎ	- Interval de încredere
IMA	- Infarct miocardic acut
IMC	- Indice de masă corporală
KDIGO	- Boala Renală: Ameliorarea Rezultatelor Globale (<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>)
LDL	- Lipoproteine cu densitate joasă
MDRD	- Modificarea dietei în studiul bolii renale (<i>Modification of diet in renal disease</i>)
MH	- Sănătate mentală (<i>Mental Health</i>)
NT-proBNP	- Fragmentul amino-terminal al prohormonului natriuretic cerebral (<i>Amino-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide</i>)
PF	- Funcționalitate fizică (<i>Physical Functioning</i>)
RD	- Rinichi drept
RE	- Funcționalitate emoțională (<i>Role limitations due to emotional problems</i>)
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 la aria suprafeței corporale
RMN	- Rezonanța Magnetică Nucleară
ROC	- Caracteristica de operare a receptorului (Receiver operating characteristic)
RP	- Rolul funcționalității fizice (<i>Role limitations due to physical health problems</i>)
RR	- Riscul relativ
RS	- Rinichi stâng
SCR	- Sindrom Cardiorenal
SF	- Funcționalitatea socială (<i>Social Functioning</i>)
SF-36	- Forma prescurtată a chestionarului Medical Outcome Study (<i>The Short 36 Item Form of the Medical Outcome Study Survey</i>)
SNS	- Sistemul nervos simpatic
SRAA	- Sistemul Renină-Angiotensină-Aldosteron
TSH	- Hormon tireotrop (<i>Thyroid – stimulating hormone</i>)
USG	- Ultrasonografie abdominală
VT	- Vitalitate (<i>Vitality</i>)

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța subiectului cercetat. 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]. Astfel, afecțiunile cardiace și cele renale frecvent coexistă la același pacient în faza acută sau cronică. Studiile observaționale și clinice au reușit să demonstreze că bolile cardiace acute/cronice pot contribui direct la agravarea acută/cronică a bolii renale și invers. Luând în considerare relația strânsă și bidirecțională între aceste doua organe, recent Acute Dialysis Quality Initiative a propus o definiție și o clasificare de consens. Termenul Sindrom Cardiorenal (SCR) este folosit 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].

Simplă coexistență a ICC și BCR nu este suficientă pentru stabilirea diagnosticului. Conform grupului de lucru al Conferinței a 11-a de Consens ADQI (2013), pentru confirmarea SCR este necesar: 1) coexistența a ICC și BCR la pacient; 2) cauzalitatea temporară (debutul documentat sau presupus al insuficienței cardiace precede debutul afectării renale); și 3) plauzibilitate patofiziologică (manifestarea și gradul afectării renale poate fi explicat prin patologia cardiacă existentă) [2].

Prevalența ICC simptomatice în populația europeană este de 2-3% [4] Rata anuală a mortalității crește paralel cu clasa funcțională (CF): 5-10% pentru CF II, 10-20% pentru CF III și 20-40% pentru CF IV [5]. Pentru comoditatea evaluării și comparării pacienților este necesară stratificarea/divizarea după gravitatea afectării cardiorenale. Din cauza complexității sale, până la acest moment nu există un consens de clasificare a gravității, însă se recomandă utilizarea clasificărilor specifice pentru ICC (NYHA) și celei pentru BCR (KDOQI) [2].

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 (Acute Dialysis Quality Initiative) 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]. A fost stabilit că la tratamentul

fragmentat, pe patologii, starea pacientului se agravează: tratamentul intensiv cu diuretice de ansă pentru insuficiență cardiacă agravează disfuncția renală, tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie, spironolactona sau vasodilatatoare, de asemenea pot agrava disfuncția renală, pe de altă parte, insuficiența renală poate afecta clearance-ul medicamentelor și apare necesitatea revizuirii dozelor [2].

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 (hipertensiunea arterială, obezitatea și bolile metabolice, cașexia, afecțiuni renale preexistente, proteinuria, uremia, anemia, chimioterapia, deficiențe minerale și osoase, etc.)

Majoritatea trialurilor clinice randomizate existente [6; 7] s-au focusat pe mortalitatea și evenimentele cardiovasculare (CV) 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, are o latență de 2-3 zile (se modifica cu o întârziere de 2-3 zile), este influențată de infecții, procese inflamatorii, consum de carne, greutate, RFG măsurată poate scădea până la 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 ai modificării funcției renale: NGAL și KIM-1 ce se modifică rapid în insuficiență cronică/acută; Cistatina C - marker de leziune tubulară proximală, utilizat mai frecvent pentru depistarea precoce a BCR [10; 11].

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]. Multiple studii au evaluat relația stres, evenimente stresante, sau alți factori psihosociali cu apariția IMA. Stresul mental s-a dovedit a fi semnificativ corelat cu evenimente CV (atât fatale, cât și non-fatale) și agravarea insuficienței cardiace, indiferent de vârstă și/sau fracția de ejeție [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.

Astfel, **scopul propus al cercetării** este studierea particularităților etiologice și clinico-evolutive, posibilităților de diagnostic și rolului asocierii sindromului cardiorenal tip 2 la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică.

Pentru realizarea acestui scop ne-am trasat următoarele **obiective**:

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 pacienți cu insuficiență cardiacă cronică.
5. Evaluarea riscului complicațiilor în termen de 6 luni și a predictorilor iminenți la pacienți cu sindrom cardiorenal tip 2.

Metodologia cercetării științifice. În studiu au fost analizate rezultatele cercetării prin prismă 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. Metodele de investigare s-au bazat pe tehnici moderne: chestionare, examinare clinică, investigații paraclinice și cercetări speciale (imagistice) dar și metode de investigare specială Cistatina C, NT-proBNP (ELISA), HOMA-IR. Analiza datelor a fost realizată prin funcțiile și modulele programelor Microsoft Excel, Medcalc și SPSS Statistics pentru Windows, versiunea 23, prin diferite metode de apreciere a veridicității.

Noutatea și originalitatea științifică. Am efectuat cercetări științifice orientate spre determinarea particularităților clinice și diagnostice ale sindromului cardiorenal în insuficiență cardiacă. Studiul dat a efectuat o analiză amplă și a apreciat factorii de risc și predictorii clinici care influențează apariția sindromului cardiorenal, iar în temeiul acestora s-au elaborat modele de prognoșticare a apariției sindromului cardiorenal în insuficiență cardiacă, a riscului de accidente vasculare 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 sindromului cardiorenal în baza lor s-au elaborat recomandări de screening și diagnostic precoce ale afectării renale în insuficiență 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 buna 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 sindromului cardiorenal, fapt ce a contribuit la diagnosticarea sa precoce în scopul optimizării conduitei și îmbunătățirii calității vieții persoanelor cu insuficiență cardiacă și sindrom cardiorenal. Evaluarea factorilor de risc și a predictorilor clinici ai SCR a argumentat necesitatea screening-ului și conduitei individualizate. Au fost identificate cele mai eficiente metodele 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 sindromului cardiorenal. Au fost identificați factorii care favorizează apariția sindromului cardiorenal și anume vârsta, sexul, durata patologiei cardiovasculare, prezența cardiopatiei ischemice, nivelul NT-proBNP, nivelul acidului uric, rata filtrării glomerulare și patologia tiroidiană. Reducerea acestor factori ar putea întârzia apariția și progresarea afectării renale. Prin analiză discriminantă am evidențiat factorii predispozanți pentru apariția sindromului cardiorenal (nivelul trigliceridelor serice, vârsta, nivelul NT-proBNP, prezența cardiopatiei ischemice și a tulburărilor de ritm și gradul IC); factorilor predispozanți pentru apariția accidentelor vasculare acute (nivelul Cistatinei C, durata patologiei cardiovasculare, nivelul hemoglobinei serice, rata filtrării glomerulare, gradul de mobilitate a pacientului, nivelul de stres și severitatea insuficienței cardiace) și a riscului de deces (prezența situațiilor stresante, antecedente de AVC, rata filtrării glomerulare, durata patologiei cardiovasculare și dimensiunile atriale stângi). În baza rezultatelor analizei discriminante au fost elaborate trei modele de risc: riscului apariției SCR, riscului de apariție a accidentelor vasculare acute și riscul 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; și

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 sindromului cardiorenal, monitorizarea evoluției și aplicarea măsurilor de prevenție și tratament.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului au fost aprobate și aplicate în procesul didactic la Disciplinele Cardiologie din cadrul Departamentului Medicină Internă a USMF „Nicolae Testemițanu”, și implementate în activitatea practică a Secțiilor de Cardiologie, Nefrologie și Boli Interne ale IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”. Au fost obținute și implementate în practică trei brevete de invenții: „Metodă de apreciere a riscului de sindrom cardiorenal în insuficiența cardiacă cu fracția de ejeecție intermediară și redusă” - Hotărâre nr. 9231 din 2019.04.08 de acordare a brevetului de invenție A61B 5/00 (2006.01); „Metodă de prognostic a riscului de accidente vasculare la pacienți cu sindrom cardiorenal tip 2 și insuficiență cardiacă cu fracția de ejeecție intermediară și redusă” - Hotărâre nr. 9232 din 2019.04.08 de acordare a brevetului de invenție A61B 5/00 (2006.0); și „Metodă de prognostic a riscului de deces la pacienți cu sindrom cardiorenal tip 2 și insuficiență cardiacă cu fracția de ejeecție intermediară și redusă” – Hotărâre nr. 9230 din 2019.04.08 de acordare a brevetului de invenție A61B 5/00 (2006.01).

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 celor 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.

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.

Cuvinte-cheie: sindrom cardiorenal, insuficiență cardiacă, boala cronică renală, prognostic.

Sumarul compartimentelor tezei. Teza este scrisă în limba română cu titlu de manuscris. Este expusă pe 134 pagini de text electronic și se compartimentează în: introducere, revista literaturii, materialul și metodele de cercetare, 6 capitole explorative, la care se adaugă sinteza rezultatelor, concluziile și recomandările practice; indicele bibliografic citează 234 de surse literare. Lucrarea este ilustrată cu 34 de tabele, 31 figuri și 8 anexe.

În compartimentul **Introducere (Reperle conceptuale ale cercetării)** se argumentează actualitatea și importanța problemei cercetate, sunt formulate scopul și obiectivele studiului, este relevată noutatea științifică a rezultatelor obținute, importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării, este raportată aprobarea rezultatelor studiului.

Materialul relatat în **Capitolul 1 „Concepte contemporane despre sindromul cardiorenal la pacienți cu insuficiență cardiacă”** reflectă principiile pe care s-au fundamentat reperle conceptuale ale cercetării recente asupra sindromului cardiorenal. Au fost descrise incidența și tipurile de afectare cardiorenală, precum și aspecte epidemiologice, etiopatogenetice și de diagnostic ale afectării renale la pacienții cu insuficiență cardiacă.

În **Capitolul 2** „*Materiale și metode de cercetare*” sunt descrise detaliat metodologia, materialele și metodele de studiu utilizate în cadrul cercetării. Sunt redate atât formula de calcul a eșantionului, cât și designul studiului. Tot aici au fost formulate principiile și criteriile de selectare a loturilor de cercetare, precum și blocul de tehnici de explorare utilizate pe parcursul studiului (investigații clinice, paraclinice, cercetări imagistice și statistice). Datele au fost prelucrate computerizat prin metode de analiză variațională, corelațională și discriminantă. Procesarea statistică a rezultatelor a fost realizată prin tehnici electronice utilizând programele Microsoft Excel, Medcalc și SPSS Statistics pentru Windows, versiunea 20.

Capitolul 3 „*Evaluarea ratei și factorilor de risc la pacienții cu sindrom cardiorenal și insuficiență cardiacă cronică*” este un compartiment de cercetări proprii care include date despre rata sindromului cardiorenal. Este descrisă atât caracteristica generală a loturilor de studiu, cât și analiza factorilor de risc și predictorilor clinici. Au fost analizate manifestările clinice în funcție de prezența afectării renale, de sexul pacienților, durata patologiei cardiovasculare.

În **Capitolul 4** „*Manifestările paraclinice și particularitățile de diagnostic ale sindromului cardiorenal*” sunt analizate rezultatele investigațiilor paraclinice în sindromul cardiorenal. A fost determinată eficiența testelor uzuale de determinare a afectării renale comparativ cu biomarkerii înalt sensibili utilizați în diagnosticarea precoce a prezenței și severității sindromului cardiorenal. Tot în acest capitol au fost analizate corelațiile dintre severitatea patologiei cardiace, nivelul peptidelor natriuretice și rezultatele evaluării ecocardiografice în funcție de prezența și gradul afectării renale. Au fost evaluați parametrii metabolismului glucidic și lipidic în loturile de cercetare, cu aprecierea corelațiilor. De asemenea, a fost analizată funcția tiroidiană și nivelul acidului uric.

În **Capitolul 5** „*Evaluarea calității vieții și a factorilor psihosociali la pacienții cu sindrom cardiorenal*” sunt expuse particularitățile psihosociale, ale calității vieții și nivelului de stress psihoemoțional la pacienții cu sindrom cardiorenal, prin prisma comparativă între loturi.

Capitolul 6 „*Prognosticul pacienților cu sindrom cardiorenal*” descrie particularitățile de evoluție a pacienților cu afectare cardiorenală la monitorizarea pe durata a 6 luni. De asemeni, au fost discutați factorii de risc și particularitățile clinicoparaclinice asociate cu prognostic nefavorabil.

În compartimentul final al tezei sunt expuse în „Sinteza Rezultatelor”, „Concluzii” și „Recomandările practice”, care rezultă din constatările și argumentele fundamentate din punct de vedere științific menționate în cercetare.

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

1.1 Insuficiența cardiacă cronică. Definiție, epidemiologie.

Insuficiența cardiacă cronică (ICC) reprezintă un sindrom clinic caracterizat de simptomatologie tipică (dispnee, edeme gambiene, fatigabilitate la eforturi mici) ce pot fiacompaniate de semne (distensia venelor jugulare, raluri pulmonare subcrepitante, edeme gambiene), cauzate de o anomalie structurală sau funcțională ce duce la scăderea debitului cardiac cu presiuni intracardiacă crescute în repaus sau la stres suplimentar [5]. (Tabelul 1.1)

Tabelul 1.1. Definiția insuficienței cardiace cronice cu fracție de ejeție a ventriculului stâng păstrată (ICC-FEp), intermediară (ICC-FEi) și redusă (ICC-FEr) [5]

Tip de ICC		ICC cu fracție de ejeție a VS redusă	ICC cu fracție de ejeție a VS intermediară	ICC cu fracție de ejeție a VS păstrată
	1	Semne ± Simptome	Semne ± Simptome ^a	Semne±Simptome ^a
	2	FE <40%	FE 40-49%	FE ≥50%
	3		1. Nivel crescut al BNP ^b 2. Cel puțin unul din următoarele criterii: a. afectare structurală cardiacă (HVS, DAS) b. disfuncție diastolică	1. Nivel crescut al BNP ^b 2. Cel puțin unul din următoarele criterii: a. afectare structurală cardiacă (HVS, DAS) b. disfuncție diastolică
^a Semnele pot să fie absente în stadiile incipiente ale bolii sau în cazul pacienților tratați cu diuretice.				
^b BNP >35 pg/ml sau/și NT-proBNP >125 pg/ml				

Epidemiologie

Etiologia ICC este diversă în aceeași regiune sau în regiuni diferite ale globului. Nu există o clasificare unică agreată a cauzelor ICC, diferitele categorii de factori având o suprapunere considerabilă. În multe cazuri ICC se datorează prezenței unui complex de patologii diverse – cardiovasculare și noncardiovasculare. Identificarea acestor patologii ar trebui să facă parte din planul diagnostic, deoarece pot beneficia de oportunități terapeutice specifice.

Prevalența IC simptomatice în populația europeană este de 2-3% [4]. Rata anuală a mortalității crește paralel cu clasa funcțională (CF): 5-10% pentru CF II, 10-20% pentru CF III și 20-40% pentru CF IV [5]. Rata ICC depinde de definiția utilizată, dar este de aproximativ 1-2% din populația adultă în țările dezvoltate, crescând la ≥10% la persoanele în vârstă de >70 de ani [15; 16]. Riscul de ICC pe durata vieții la vârsta de 55 de ani este de 33% pentru bărbați și 28% pentru femei [17]. Proporția pacienților cu IC-FEp variază între 22 și 73%, în funcție de definiția

aplicată, tipul asistenței medicale (asistență primară, clinică de spital, internare în spital), vârsta și sexul populației studiate, antecedentele de infarct miocardic și anul publicării studiului [18; 19].

În ultimii 30 de ani, progresele terapeutice și implementarea lor au îmbunătățit supraviețuirea și au redus rata spitalizării pacienților cu ICC-FEr, deși rezultatul rămâne de multe ori nesatisfăcător. Cele mai recente date europene (studiul pilot ESC-HF) au demonstrat că ratele mortalității de orice cauză la 12 luni pentru pacienții cu ICC spitalizată și stabili/ambulatori au fost de 17% și, respectiv, 7%, iar ratele spitalizărilor la 12 luni au fost 44% și, respectiv, 32% [20]. La pacienții cu ICC (atât cei spitalizați cât și cei ambulatorii), majoritatea deceselor sunt de cauze cardiovasculare (CV), în special moarte subită și agravarea IC. Mortalitatea de orice cauză este în general mai mare în IC-FEr față de IC-FEp [21]. Spitalizările sunt frecvent datorită unor cauze non-cardiovasculare, în special la pacienții cu ICC-FEp. Spitalizările de cauză CV nu s-au modificat din 2000 în 2010, în timp ce cele de cauză non-cardiovasculară au crescut [22].

În pofida apariției metodelor de tratament modern în ICC, prognosticul acestor pacienți rămâne rezervat. Studiile de estimare a riscului CV au demonstrat că această categorie de pacienți este foarte heterogenă și este afectată frecvent de comorbidități [2; 1; 23] care duc la creșterea riscului mortalității [23; 1; 24]. În fiziopatologia insuficienței cardiace rinichiul are un rol crucial, de aceea disfuncția renală este considerată cea mai importantă comorbiditate în IC [25; 23; 26; 27]. Disfuncția renală, fie că a fost definită ca reducerea filtrării glomerulare, ca proteinurie, microalbuminurie sau creșterea creatininei serice, a fost asociată în ultimele decenii cu reducerea supraviețuirii la pacienți cu ICC [25].

Modificări renale în insuficiența cardiacă

Modificările renale ce apar pe parcursul IC sunt diferite. Boerrigter și col. [25] le grupează ca:

- Ameliorarea funcției renale – disfuncția renală datorată IC ce se ameliorează după tratament medicamentos, resincronizare, transplant, etc.
- Disfuncție renală – poate fi rapid reversibilă, tranzitorie sau ireversibilă
- Progresia bolii cronice renale – de obicei, rata filtrării glomerulare scade cu 8 ml/min/1,73 m² la fiecare 10 ani, după vârstă de 40 ani. La pacienții cardiaci progresia afectării renale este indusă de hipertensiune, hiperglicemie, dislipidemie.
- Modificări renale cauzate de decompensări ale ICC
- Modificări renale induse de remediile medicamentoase

- Modificări renale asociate cu terapia diuretică.

De asemenea, pot fi și modificări renale concomitente, de altă genă. O adevărată provocare prezintă identificarea originii acestor modificări. Noțiunea de deteriorarea funcției renale, sau funcție renală aflată în înrăutățire (WRF), este utilizată pentru a indica un nivel crescut al creatininei serice, de obicei mai mare de 0,3 mg/dl și/sau o creștere cu 25% sau o scădere cu 25% a RFG. Aceste modificări, aparent nesemnificative, sunt destul de frecvente, cu o rată de la 9,6% [28] până la 25% [29], cauzând apariția și progresia BCR cu agravarea ulterioară a prognosticului ICC [30]. Studiile efectuate la pacienți cu ICC au asociat alterarea funcției renale cu creșterea ratei de respitalizare OR 1,30 (1,04–1,62) [31; 32] și mortalitate crescută OR 1,62 (1,45–1,82) [31; 28].

Valorile crescute ale creatininei serice, denumite leziune acută de rinichi (LAR), sunt rar întâlnite în cadrul ICC și sunt, probabil, asociate cu o combinație de terapie diuretică și alte medicamente potențial nefrotoxice, substanțe de contrast. Este important de reținut faptul că, unele dintre aceste medicamente pot să se acumuleze în organism dacă au excreție renală. Când nivelul creatininei serice atinge valori înalte se impune evaluarea suplimentară și monitorizarea strictă a pacientului [33].

În trialurile ce au vizat afectarea renală în ICC, boala renală cronică (BCR) este definită de obicei ca și o valoare eRFG $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ și/sau prezența albuminuriei (mare – între 30-300 sau foarte mare – $>300 \text{ mg albumină/1g creatinină urinară}$). Pacienții cu disfuncție renală severă (eRFG $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) au fost excluși sistematic din studiile clinice randomizate și astfel nu există recomandări bazate pe dovezi la acești pacienți.

1.2 Boala cronică renală. Definiție, epidemiologie.

BCR este o afecțiune cronică, definită prin prezența de anomalii structurale sau funcționale ale rinichilor, cu o durată de minimum 3 luni și cu implicații asupra stării de sănătate a individului (RFG $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) [33] sau, în cazul în care există o leziune renală susținută de un sediment urinar anormal (proteinurie, hematurie) sau anomalii de arhitectonică renală (de exemplu rinichi polichistic) chiar dacă rata filtrării glomerulare este în limitele normei. BCR cuprinde toate stările de boală renală de la stadiul inițial până la BCR terminală ce necesită terapie de substituție. (Tabel 1.2)

Tabelul 1.2. Stadializare BCR. KDIGO 2012

Categorie RFG	(ml/min/1,73 m ²)	Descriere
G1	≥ 90	RFG normală sau crescută
G2	60-89	Scădere ușoară
G3a	45-59	Scădere ușoară până la moderată
G3b	30-44	Scădere moderată până la severă
G4	15-29	Scădere severă
G5	< 15	Insuficiență renală

În cadrul noii definiții și clasificări, se face distincția netă între boala cronică renală și declinul natural, lent progresiv al ratei de filtrare glomerulară odată cu înaintarea în vârstă, constatat prin măsurători ale RFG [34] în studii efectuate în SUA și Europa pe populații largi de bărbați și femei aparent sănătoși. Astfel, subiecții având un nivel al ratei de filtrare glomerulare încadrat în categoriile G1 sau G2, respectiv $RFG \geq 60$ ml/min/1,73 m², nu îndeplinesc criteriile de BCR în absența a cel puțin un semn de afectare a rinichiului, altul decât scăderea RFG [5].

BCR are un mare potențial de afectare a multor arii din sănătate: pierderea progresivă a funcției renale până la stadiul de boală terminală, ce necesită substituția funcției renale prin dializă sau transplant renal; apariția complicațiilor asociate BCR: anemie, tulburări ale metabolismului mineral și osos, hipertensiune arterială (HTA); boala cardiovasculară (BCV); anxietatea și tulburările de comportament; calitatea vieții; supraviețuirea. În ultimii 10 ani, percepția asupra BCR a evoluat semnificativ, aceasta fiind considerată în prezent ca un factor de risc cu impact major asupra stării de sănătate. Similar cu stratificarea riscului cardiovascular, în ghidul privind evaluarea, monitorizarea și tratamentul BCR (Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) publicat de KDIGO în 2012 [33], se definește riscul asociat bolii cronice de rinichi în funcție de rata filtrării glomerulară și de nivelul albuminuriei [35]. Astfel, cu cât RFG scade și albuminuria crește, riscul asociat bolii cronice de rinichi se multiplică exponențial. Cu cât gradul de risc al unui pacient cu BCR este mai ridicat, cu atât acel pacient are nevoie de evaluare și monitorizare atentă, precum și de o abordare proactivă a progresiei BCR.

BCR afectează de la 10% până la 16% dintre adulți și rata crește odată cu înaintarea în vârstă, sau din cauza creșterii ratei bolilor concomitente (diabet, HTA sau obezitate) [36]. Rata BCR, $RFG \leq 60$ ml/min/1,73 m², este de circa 4,5% din populația generală și peste 50% din pacienții cu IC acută și cronică [29; 37].

BCR induce disfuncție cardiacă prin provocarea sau agravarea a 3 mecanisme principale: supraîncărcare volemică, supraîncărcare tensională și cardiomiopatie.

Patogenia bolii cardiovasculare în boala cronică renală

Retenția cronică hidrosalină crește încărcarea volemică a cordului cu creșterea presiunii parietale, aceasta ducând la creșterea cronică a nivelului peptidelor natriuretice produse de miocard. În uremie cronică crește și nivelul altor markeri (p-cresol, marinobufagenin) ce afectează contractilitatea și relaxarea miocardului, cu dezvoltarea disfuncției sistolice și diastolice [38]. Modificările histopatologice ale miocardului în BCR includ: hipertrofia ventriculului stâng, demontarea joncțiunilor lipsă, expresia crescută a colagenului tip 1, fibronectinei și vimentinei ce duc la fibroză, creșterea densității capilare și calcificarea tisulară crescută – așa numita “cardiomiopatia BCR”(CKD cardiomyopathy) [38; 39].

Evoluția bolii cardiovasculare în boala cronică renală

Este bine cunoscut că BCR terminală este asociată cu o prevalență semnificativ crescută a BCV, mai frecvent infarct miocardic și insuficiență cardiacă [36] și se asociază cu o rată crescută a accidentelor cardio- și cerebrovasculare. Morbiditatea și mortalitatea CV crește de 100 de ori la pacienții cu BCR terminală comparativ cu subiecții fără afecțiuni renale de aceeași vârstă și sex [40; 39]. BCR este un factor de risc bine cunoscut pentru progresia patologiei cardiace [41]. Există o corelație puternică și continuă între creșterea riscului de apariție a evenimentelor CV și afectarea funcției renale. Într-un studiu de cohortă elaborat în 1999, Foley și colab. a constatat că 39,9% dintre pacienții cu BCR au avut IC congestivă la adresarea inițială, și alți 30,7% au dezvoltat IC pe parcursul următorului an. Studii mai recente, au demonstrat că riscul CV crește încă de la etapele inițiale ale BCR, când RFG are valori de aproximativ 75 ml/min/1,73 m² [42].

Deși toți pacienții cu BCR au risc crescut de dezvoltare a BCV, se observă creșterea progresivă independentă, la cei cu RFG <60 ml/min/1,73 m² [43]. În studiul CHARM (studiu candesartanului în IC) Hillege și colab. au demonstrat creșterea semnificativă a riscului de moarte CV, de respitalizare pentru agravarea IC, precum și creșterea mortalității generale la subiecții cu RFG < 60 ml/min/1.73 m². Comparativ cu pacienții cu RFG > 60 ml/min/1,73 m², riscul relativ pentru mortalitatea CV fiind de 1,54 pentru pacienții cu RFG 45-60 ml/min/1,73 m² și 1,86 pentru pacienții cu RFG <45 ml/min/1,73m² (p <0,001) [44].

Relația dintre BCR și BCV, nu este liniară, ci exponențială. Riscul începe în stadiile incipiente ale insuficienței renale și crește continuu, până la 20-30 ori mai mare decât în

populația generală, deoarece distrugerea renală progresează către boala renală terminală. Acest risc este evident la un eRFG de <50-60ml/min [40].

1.3 Sindromul cardiorenal. Definiție, clasificare, epidemiologie, patogenie

Numeroase sisteme de organe sunt strâns conectate între ele. În normă, această 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 [45], cu care se află în conexiune [2; 1]. Astfel, afecțiunile cardiace și cele renale frecvent coexistă la același pacient în faza acută sau cronică [46]. Studiile observaționale și clinice au reușit să demonstreze că bolile cardiace acute/cronice pot contribui direct la agravarea acută/cronică a bolii renale și invers [47]. Luând în considerare relația strânsă și bidirecțională între aceste două organe, recent Acute Dialysis Quality Initiative a propus o definiție și o clasificare de consens (Tabelul 1.3). Termenul Sindrom Cardiorenal (SCR) este folosit pentru identificarea afectărilor 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; 3].

Tabelul 1.3. Clasificarea sindromului cardiorenal propusă de Ronco et al. (2010)

Tip SCR	Denumire	Descriere	Exemplu
1	Cardiorenal acut	Disfuncția cardiacă acută induce leziune renală acută	Sindromul coronarian acut induce insuficiență cardiacă acută și respectiv, disfuncție renală
2	Cardiorenal cronic	Insuficiența cardiacă cronică induce disfuncție renală	Insuficiență cardiacă congestivă
3	Renocardiac acut	Leziunea renală acută induce disfuncție cardiacă acută	Cardiomiopatia uremică secundară insuficienței renale acute
4	Renocardiac cronic	Insuficiență cronică renală induce disfuncție cardiacă	Hipertrofia ventriculului stâng și insuficiență cardiacă diastolică secundară insuficienței renale
5	Secundar	Afecțiune sistemică ce induce afectare cardiacă și renală	Șoc septic, vasculită, lupus, diabet zaharat (DZ).

SCR poate fi acut, cronic sau secundar, de origine cardiacă sau renală, clasificarea, însă, nu este statică, este unanim acceptat că pe parcursul bolii pacienții tranzitează diferite tipuri de SCR (de ex. 1↔2; 3↔4; 2,4↔5) [11] și toate tipurile sunt asociate cu creșterea mortalității, morbidității având un impact semnificativ asupra costurilor îngrijirii medicale [11; 2].

Rata bolilor CV în populația europeană este în continuă creștere. Odată cu avansarea în vârstă crește rata morbidității și mortalității. Pentru comoditatea evaluării și comparării pacienților este necesară stratificarea/divizarea după gravitatea sindromului, din cauza complexității sale, până la acest moment nu există un consens de clasificare a gravității însă se

recomandă utilizarea clasificărilor specifice pentru ICC (NYHA), pentru insuficiență renală acută (AKIN/RIFLE) și pentru BCR (KDOQI) [33; 1].

1.3.1 Epidemiologie

SCR cronic, tip 2 apare când o afecțiune cardiacă cronică duce la disfuncție renală cronică. [48] Există multiple studii observaționale ce descriu coexistența insuficienței cardiace cronice (ICC) și bolii cronice renale (BCR) [49; 50], însă includerea în studiu de obicei se bazează pe prezența unei patologii (de ex.: ICC) și se descrie rata celeilalte (de ex.: BCR) [2; 1; 31]. Un studiu meta-analitic axat pe interrelația insuficiență cardiacă - afectarea renală a raportat o prevalență de 63% a afectării renale ușoare și 20% a afectării renale moderate. În plus, s-a observat o creștere de 7% a mortalității pentru fiecare scădere a ratei filtrării glomerulare cu 10 ml/min [2; 1]. Acest tip de studiu nu poate identifica care a fost patologia primară, pentru a putea clasifica corect SCR. În așa situații, s-a sugerat folosirea termenului de SCR tip 2/4 [39; 2; 29]. Campbell et al., în trialul DIG, care a investigat 7788 pacienți ambulatorii cu insuficiență cardiacă congestivă au depistat rata estimativă a filtrării glomerulare $<60\text{ml/min/1,73 m}^2$ în 45% cazuri [7]. Un alt studiu, axat pe pacienți ambulatorii cu insuficiență cardiacă congestivă, a stabilit că 39% dintre pacienții cu ICC CF IV NYHA și 31% dintre pacienții cu ICC CF III NYHA au avut disfuncții renale severe (clearance-ul creatininei $<30\text{ml/min}$) [2]. Bhatia et al. au descris o incidență de 45% a scăderii ratei estimative a filtrării glomerulare la pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă cu afectarea fracției de ejeție a ventriculului stâng [51]. Studiile efectuate confirmă faptul că rata modificărilor renale în ICC este destul de înaltă, fie că ne axăm pe nivelul proteinuriei sau pe rata filtrării glomerulare.

SCR cronic, tip 4, apare la pacienți cu BCR primară. Incidența depinde de gravitatea BCR și de riscul populației. Cheung et al., în studiul HEMO au depistat o incidență de 80% a bolilor cardiace la pacienți cu insuficiență renală terminală. Pacienții în etate, cei cu DZ sau cu tratament îndelungat pentru BCR aveau rata bolilor cardiace mai înaltă [51]. În același studiu la o monitorizare de 3,7 ani – 39,8% au fost respitalizați pe motiv CV (39,4% dintre ei – deces de cauza CV). Mortalitatea CV la pacienți cu BCR este de 10-20 ori mai înaltă comparativ cu cei fără BCR [52; 1]. Studiul NHANES (17061 subiecți) descrie o prevalență de 4,5% (RFG $\geq 90\text{ml/min/1,73 m}^2$); 7,9% (RFG 70-89ml/min/1,73 m²); 12,9% (RFG $<70\text{ml/min/1,73 m}^2$). În studiul USRDS realizat pe 1091201 subiecți, Foley et al. descrie o incidență de 4-7/100 pacienți/an pentru infarctul miocardic acut și 31-52/100 pacienți/an pentru afecțiunile cardiace cronice [51; 7].

La pacienții cu ICC la care apar modificări ale funcției renale există interacțiuni intrinseci între aceste două organe (cross talk organic) ce pot avea complicații severe [38; 1]. Oricare dintre mecanismele care stau la baza ICC, plus comorbiditățile existente, și/sau tratamentul administrat afectează funcția renală cu dezvoltarea ulterioară a insuficienței renale [2; 1].

1.3.2 Patogenia sindromului cardiorenal (SCR) este multifactorială incluzând leziunile structurale cauzate de ateroscleroză, modificări hemodinamice, efecte neurohormonale și componente inflamatorii [38; 2].

- Ipoteza debitului cardiac scăzut. Pe parcursul ultimelor decade se considera că deteriorarea progresivă a funcției renale în ICC este rezultatul direct al scăderii fluxului renal cauzat de scăderea debitului cardiac. Fluxul renal aferent inadecvat activează sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) ce duce la retenție volemică, creșterea presarcinii și afectarea funcției de pompă [38]. Studiile recente afirmă că deși este corect, acest mecanism nu explică pe deplin tabloul SCR. Studiul ESCAPE (The Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness) a evaluat conduita prin cateterizarea ghidată a arterei pulmonare la circa 400 pacienți; nu au fost depistate corelații între funcția renală și indexul cardiac și la ameliorarea indexului cardiac funcția renală nu s-a modificat [40; 53], în plus, a fost demonstrată alterarea funcției renale în pofida fracției de ejeție păstrate.
- Activarea SRAA. Activarea SRAA la scăderea perfuziei renale este un mecanism protector în situații periculoase (de ex.: hemoragia). La stimularea cronică - în ICC sau insuficiență renală apar urmări nefaste asupra ambelor organe: cord sau rinichi. Angiotensina II posedă multiple efecte negative asupra sistemului CV la pacienți cu ICC, crește atât pre- cât și postsarcina cu creșterea ulterioară a necesarului miocardului de oxigen [38]. Angiotensina II activează NADPH oxidaza în celulele endoteliale, în tubulii renali și cardiomiocite cu eliberarea radicalilor liberi responsabili de îmbătrânire, inflamație și disfuncție organică progresivă [40; 2].
- Activarea sistemului nervos simpatic (SNS). SNS activat inițial are rol protector, supraactivarea, însă, reduce densitatea beta-adrenoreceptorilor miocardici și sensibilitatea adrenoreceptorilor atât în ICC cât și în insuficiența renală [53]. SNS induce apoptoza cardiomiocitelor și crește eliberarea Neuropeptidului Y care este un promotor de creștere vasculară și accelerează ateroscleroza, induce vasoconstricție și interferează cu funcțiile sistemului imun normal.

- Hipertensiunea intraabdominală. Pacienții cu ICC prezintă creșterea presiunii venoase centrale ce reduce gradientul de perfuzie al capilarelor renale. A fost stabilit că pacienții cu ICC și modificări renale aveau presiunea venoasă centrală mai crescută decât cei fără alterarea funcției renale [2]; de asemenea, atât creșterea presiunii venoase centrale cât și a presiunii jugulare a corelat cu creșterea nivelului creatininei [38].
- Sindromul cardiorenal anemic. Anemia apare frecvent la pacienți cu ICC și la 30% dintre pacienții cu SCR fiind cauzată de progresia insuficienței renale și a insuficienței cardiace, dar și de deficitul de fier după cum susțin autorii studiului FAIR-HF (Ferinject Assesment in patients with Iron deficiency and cronic Heart Failure) [2]. La acest moment, rolul și tratamentul anemiei în SCR rămâne controversat.

Simplă coexistență a ICC și BCR nu este suficientă pentru stabilirea diagnosticului [54].

Conform grupului de lucru al Conferinței a 11-a de Consens ADQI (2013), pentru confirmarea SCR de tip 2 este necesar: 1) coexistența a ICC și BCR la pacient; 2) cauzalitatea temporară (debutul documentat sau presupus al insuficienței cardiace precede debutul afectării renale); și 3) plauzibilitatea patofiziologică (manifestarea și gradul afectării renale poate fi explicat prin patologia cardiacă existentă) [2]. (Tabelul 1.4)

Tabelul 1.4. Definiția propusă pentru SCR tip 2 la pacienți cu ICC*

ICC	Debutul BCR
Simptome tipice de IC	Albuminurie și/sau RFG < 60 ml/min/1,73 m ² (KDIGO/KDOQI)
Semne tipice de IC	Sau: Progresia BCR
Reducerea FEVS	Scăderea progresivă a RFG estimate (RFGe) > 5 ml/min/1,73 m ² /an, sau > 10 ml/min/1,73 m ² /5 ani
SAU:	SAU:
FE normală sau moderat redusă și VS nedilatată, cu modificări structurale relevante și/sau disfuncție diastolică. (ESC, ACC/AHA)	Creșterea progresivă a albuminuriei
Plus	
Asociere temporală: debutul documentat sau presupus al insuficienței cardiace precede debutul afectării renale	
Plus	
Plauzibilitate patofiziologică: manifestarea și gradul afectării renale poate fi explicat prin patologia cardiacă existentă.	

*Reprodus din „Boala cronică renală: ghid național pentru identificarea precoce și management la adulți la nivelul asistenței primare și secundare”, Londra, 2008.

1.4 Diagnosticul sindromului cardiorenal

Diagnosticul SCR este de obicei fragmentat, centrat pe un singur organ și nu pe o abordare multidisciplinară. În 2010, pentru prima dată este format un consens al ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) 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]. A fost stabilit că la tratamentul fragmentat, pe patologii, starea pacientului se agravează: tratamentul intensiv cu diuretice de ansă pentru insuficiență cardiacă agravează disfuncția renală, tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie, spironolactonă sau vasodilatatoare, de asemeni pot agrava disfuncția renală, pe de altă parte, insuficiența renală poate afecta clearance-ul medicamentelor și apare necesitatea revizuirii dozelor [2; 1].

Astfel, pentru stabilirea diagnosticului SCR tip 2 ne vom conduce de următoarele recomandări:

- Evaluarea patologiei cardiace - după criteriile recomandate de ESC, AHA/ACC
- Evaluarea patologiei renale – conform KDOQI
- Biomarkeri cardiaci: BNP, NT-proBNP, proteina C-reactivă;
- Biomarkeri renali: creatinina serică, Cistatina C, urea, acidul uric, proteina C-reactivă, scăderea RFG;

1.4.1 Evaluarea patologiei cardiace

Testul de mers 6 minute. Evaluarea capacității de efort la pacienții cu IC reprezintă un important mijloc de evaluare a severității bolii și a eficacității tratamentului. Cel mai frecvent utilizat test este testul de mers de 6 minute, aceasta pentru ca este bine tolerat, ușor de efectuat și pentru că reproduce cel mai fidel efortul fizic obișnuit [55]. Testul măsoară distanța parcursă într-un timp fixat pentru a cuantifica capacitatea funcțională a subiecților.

Pe parcursul testării nu este necesar ca subiecții să atingă consum maximal de oxigen, fiind astfel clasificat ca test submaximal de efort [56]. Testul de mers 6 minute a fost recomandat pentru măsurarea obiectivă a capacității submaximale de efort a pacienților cu insuficiență cardiacă, deoarece a fost descrisă capacitatea adecvată de apreciere a stării funcționale în timpul activităților zilnice. Mai mult, are o reproductibilitate excelentă pentru populațiile cardiace [57].

Evaluarea funcției sistolice. Pentru măsurarea FEVS, este recomandată metoda Simpson biplan modificată [5]. Această metodă se bazează pe demarcarea fidelă a marginii endocardului [58]. În caz de calitate proastă a imaginii, se folosesc agenți de contrast care facilitează conturarea endocardului. Cuantificarea tulburărilor de cinetică parietală regională este relevantă la pacienții cu suspiciunea de boală coronariană sau miocardită. Metodele Teichholz și Quinones de calculare a FEVS, precum și măsurarea fracției de scurtare, nu sunt recomandate deoarece pot

da naștere unor erori, în special la pacienții cu disfuncție regională de VS și/sau remodelare de VS. Ecocardiografia 3D de calitate îmbunătățește cuantificarea volumelor VS și FEVS și are cea mai mare acuratețe în comparație cu valorile obținute prin RMN cardiac. Tehnicile Doppler permit calcularea variabilelor hemodinamice, precum volumul-bătaie indexat și debitul cardiac. Recent, parametrii Doppler (unda S) și tehnicile imagistice de deformare miocardică (strain și rata strain-ului) s-au dovedit a fi reproductibile și fezabile pentru uz clinic, în special în decelarea anomaliilor de funcție sistolică în stadiul preclinic.

Evaluarea funcției diastolice. Disfuncția diastolică de VS se consideră a fi anomalia fiziopatologică de bază la pacienții cu IC-FEp sau cu IC-FEi, astfel încât evaluarea ei joacă un rol important în diagnostic. Deși ecocardiografia este actualmente singurul mijloc imagistic care să permită un diagnostic de disfuncție diastolică, nu există parametru ecocardiografic suficient de acurat pentru a fi folosit izolat în stabilirea diagnosticului de disfuncție diastolică [5]. Prin urmare, o examinare ecocardiografică exhaustivă, care să încorporeze toate datele 2D și Doppler, se recomandă a fi efectuată.

1.4.2 Biomarkeri cardiaci

Peptidul natriuretic de tip B (BNP) și N-terminal proBNP (NT-proBNP). Semnificația clinică a peptidelor natriuretice a fost de mult timp demonstrată. Acestea reprezintă o familie de molecule ce include ANP (peptid natriuretic de tip A sau atrial), BNP (peptid natriuretic de tip B sau cerebral) și CNP (peptid natriuretic de tip C) cu rol în menținerea homeostaziei circulatorii. ANP și BNP prin proprietățile lor natriuretice, diuretice cât și de antagoniști ai SRAA influențează balanța hidro-electrolitică din organism. ANP este eliberat rapid în circulație în timp ce BNP este sintetizat sub forma unor precursori (pre-proBNP și proBNP) și eliberat din miocardul ventricular în circulație ca urmare a stresului parietal prelungit. ProBNP ce conține 108 aminoacizi este clivat într-o formă biologic activă – BNP (77-108) – și într-un fragment inactiv – NT-proBNP (1-76) [59].

S-a constatat că nivelurile serice ale BNP (și respectiv ale NT-proBNP) corelează foarte bine cu severitatea disfuncției ventriculare stângi și respectiv, cu clasele NYHA (New York Heart Association) în care sunt încadrați pacienții cu ICC pe baza simptomatologiei clinice [60; 61]. Januzzi J. și colab. au investigat 1256 subiecți cu insuficiență cardiacă (IC) în The International Collaborative of NT-proBNP Study (2006) au obținut următoarele corelații NT-proBNP pentru clasele funcționale (CF) NYHA (pentru pacienții diagnosticați cu ICC) [61].

- CF I NYHA: 33-3410 pg/ml

- CF II NYHA: 103-6567 pg/ml
- CF III NYHA: 126-10449 pg/ml
- CF IV NYHA: 148-12188 pg/ml

Încărcarea volemică este cel mai puternic stimul al secreției BNP și proBNP [11; 62]. Studiul REDHOT (Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial) din 2004 a demonstrat că peptidele natriuretice sunt predictorii independenți ai accidentelor cardiovasculare și a mortalității la pacienți cu IC [1], mai mult, a fost relatat rolul lor prognostic la pacienți cu diferite stadii de insuficiență renală, ceea ce demonstrează aplicarea potențială a acestor markeri în SCR tip 2 și tip 4 [11; 62; 63].

Există multiple studii axate pe interpretarea valorilor peptidelor natriuretice și rolul lor diagnostic sau prognostic. Astfel, au fost identificați unii factori non-cardiovasculari ce pot influența concentrațiile BNP, și respectiv – interpretarea rezultatului. S-au observat valori crescute ale BNP la femei, de asemenea, a fost observată creșterea valorilor odată cu vârsta [64]. Greutatea corporală are o relație inversă cu BNP, probabil, din cauza abundenței în țesutul adipos a receptorilor de clearance ale peptidelor natriuretice [65].

În unele stări patologice concentrația plasmatică a BNP crește, în special atunci când există dilatarea peretelui cardiac [66], creșterea volumului circulant (IC, insuficiență renală, hiperaldosteronism primar) sau reducerea clearance-ului peptidelor (insuficiență renală) [62]; pe când în alte stări (sindrom metabolic, obezitate) se pot înregistra valori reduse [67].

Nivelul BNP inițial, la spitalizarea urgentă, poate identifica riscul de deces sau de respitalizare în termen de 30 zile [1]. În studiul ADHERE, s-a demonstrat că BNP este un bun predictor al mortalității intraspitalicești [68; 69]. Valoarea NT-proBNP s-a dovedit a fi superioară omologului său în diagnosticul și stratificarea riscului pacienților cu IC [70; 2]. Perioada de înjumătățire este de 20 min pentru BNP și 120min pentru NTproBNP. Excreția este 5% pe cale renală pentru BNP, și exclusiv pe cale renală pentru NTproBNP.

BCR s-a dovedit a fi un factor de confuzie între valoarea peptidelor natriuretice și afectarea CV. BNP și NT-proBNP sunt excrete pe cale renală [71]. Ca urmare, afectarea renală este asociată cu un nivel crescut al peptidelor natriuretice serice și invers, la creșterea RFG se observă scăderea nivelului BNP. La analiza pacienților hipertensivi, cei care aveau nivelul creatininei serice mai mare decât 1,6 mg/dl au avut valori ale BNP semnificativ mai mari decât cei cu valori ale creatininei serice sub acest nivel [72]. La evaluarea pacienților cu BCR avansată, BNP a înregistrat valori crescute, însă nivelul BNP a scăzut imediat după dializă și

peptidele natriuretice au fost identificate în dializat [73]. Luchner și colab. [74] au demonstrat că la pacienții care au suferit un infarct miocardic, prezența insuficienței renale a fost asociată cu dublul concentrației BNP. Mai mult, pacienții cu disfuncție sistolică a ventriculului stâng și funcția renală păstrată au avut nivelul BNP similar cu pacienții cu insuficiență renală fără disfuncție de VS; acest lucru sugerează faptul că afectarea renală influențează nivelul BNP în aceeași măsură ca și disfuncția sistolică a ventriculului stâng.

Insuficiența renală, pe lângă excreția redusă a BNP, este asociată cu creșterea ratei HTA, retenție lichidiană, hipertrofia VS și disfuncția VS, toate având ca rezultat creșterea nivelului peptidelor natriuretice.

Deci, deși disfuncția renală influențează nivelul BNP și NT-proBNP, la pacienții cu agravare a funcției renale nivelul crescut al peptidelor natriuretice reflectă severitatea afecțiunii și nu simplă acumulare [70; 2], mai ales în condiții similare de afectare a funcției VS.

BNP și NT-proBNP în majoritatea cercetărilor sunt investigate prin imunofluorescență [51].

Valori cut-off pentru disfuncția cardiacă: BNP >35 pg/ml [5]; BNP mai mic de 100 pg/ml are sensibilitatea - 90% și specificitatea - 76%; BNP mai mic de 50 pg /ml are sensibilitatea - 97% și specificitatea - 62%.

Valori cut-off pentru disfuncția cardiacă - NT-proBNP >125 pg/ml [5].

- sensibilitate 97%, specificitate 46%;
- valoare predictivă pozitivă 15%;
- valoare predictivă negativă 99%.

Avantajele testării NT-proBNP versus BNP:

- timp de înjumătățire 1-2 h (NT-proBNP) vs. 20 min (BNP);
- stabilitate crescută în plasmă; fluctuații diurne reduse;
- deoarece NT-proBNP nu este un hormon activ acesta nu este îndepărtat din circulație prin mecanisme biologice, astfel că prezintă niveluri stabile mai mari în circulație vs. BNP;
- BNP este metabolizat de endopeptidaza neutră (neprilizin) astfel că tratamentul IC cu o combinație de inhibitor de neprilizin (sacubitril) și un blocant de receptor angiotensinic (valsartan) influențează nivelurile sale în sânge dar nu și pe cele NT-proBNP [75].
- Stabilitate probă NT-proBNP – 3 zile la 20-25°C; 6 zile la 2-8°C; 12 luni la -20°C;
- Stabilitatea probei BNP – 4 ore la 20-25°C; 24 ore la 2-8°C; max 1 luna la -20°C [76].

Troponinele cardiace – în IC, există o pierdere progresivă a miocitelor datorită necrozei sau apoptozei celulare. Dovada morții miocitelor a fost obținută prin studii histologice și, mai nou, prin testarea troponinelor (Tn) T și I [11; 2]. Acești markeri pot identifica leziunea miocardică subclinică. De Vecchis et al. au demonstrat majorarea TnI la un grup de pacienți cu IC severă non-ischemică, în plus, a observat că la ameliorarea ICC nivelul troponinelor scade [77; 2]. Studiile existente au înrolat loturi relativ mici de pacienți și au exclus pacienții cu insuficiență cronică renală (IRC) severă, de aceea semnificația clinică a troponinelor la pacienții cu ICC și IRC severă nu este pe deplin clară. Tsutamoto et al. după măsurarea diferenței troponinelor între sinusul carotid și aorta bazală, presupun că creșterea troponinelor s-ar datora scăderii filtrației glomerulare [78].

Troponinele înalt sensibile – permit stratificarea riscului pacienților cu ICC [79; 80]. Într-o cohorta de 4053 pacienți cu ICC TnT s-a depistat la 10,4%, pe când TnT înalt sensibilă - la 92% pacienți [81; 78]. Corelarea cu prognosticul bolii cronice renale a fost stabilită și în cazul homocisteinei și proteinei C reactive.

1.4.3 Biomarkeri renali

Majoritatea trialurilor clinice randomizate existente [6; 7] s-au focusat pe mortalitatea și evenimentele CV 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. Mai mult, 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 serică - principalul marker endogen utilizat pentru evaluarea RFG, este accesibilă, însă poate varia cu până la 5% pe parcursul unei zile, are o latență de 2-3 zile (se modifică cu o întârziere de 2-3 zile). RFG măsurată poate scădea până la 50% până creatinina ajunge la limita de sus a normei (adică RFG estimată va fi în normă). Nivelul RFG în baza creatininei este influențat de rasă/etnicitate; masa musculară; statusul ponderal; statusul nutrițional (suplimente de creatinină, dieta hiperproteică); infecții, procese inflamatorii, administrarea de trimetoprim, cimetidină, fenofibrat, antibiotice; interferențe spectrale ale bilirubinei; interferențe chimice ale glucozei sau bilirubinei. Măsurarea clearance-ului creatininei (calculat din analiza urinei de 24 de ore și creatinina plasmatică) poate supraestima RFG din cauza secreției tubulare a creatininei, dar și a colectării incorecte a probei de urină. Pentru a evita aceste inconveniente, a fost elaborată o serie de ecuații matematice care pot estima RFG cu o acuratețe bună, pe baza nivelului creatininei serice și a unor variabile de tipul sex, vârstă, rasă și

masă corporală. În prezent, cele mai utilizate ecuații pentru calcularea eRFG (rata de filtrare glomerulară estimată) pe baza creatininei serice sunt formula MDRD (The Modification of Diet în Renal Disease) și CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [33; 2].

Pe parcursul ultimilor decenii a fost înregistrat un progres important în depistarea și prognosticul patologiei cardiace, prin utilizarea diferitor markeri de laborator (LDH în anii '60, CK-MB în anii '80, troponine în anul 2000 și BNP în anul 2010) în patologia renală, însă, în ultimii 50 ani s-a utilizat doar nivelul seric al creatininei, și doar în ultimii 5-8 ani au apărut noi biomarkeri mai specifici și mai sensibili ce permit identificarea precoce a patologiei renale [2].

Cistatina C - marker de leziune tubulară proximală, utilizat mai frecvent pentru depistarea precoce a BCR [10; 82]. Este liber filtrat în glomeruli, se reabsoarbe complet și este degradat în tubuli, de aceea nivelul său în sânge este considerat marker ideal pentru aprecierea ratei filtrării glomerulare [11; 78]. Conform studiilor efectuate, cistatina C constituie un indicator mai bun al funcției renale decât creatinina, dar și un indicator de risc CV mai fidel [83]. Astfel, cistatina C are specificitate mai mare decât creatinina în diferențierea pacienților cu rata anormală a filtrării glomerulare (numărul rezultatelor fals-pozitive este mai mic). Majoritatea studiilor sugerează că nivelul cistatinei C nu este influențat de vârstă, sex, masa musculară sau dietă; este net superior creatininei în depistarea precoce a afectării renale [84], depistarea afectării renale preclinice sau în stările acute (Fig.2, Fig.3), totuși, au fost observate valori ușor crescute la persoane sănătoase cu IMC crescut comparativ cu subiecții cu greutate normală [85] [86]. Până acum, însă, nu se cunoaște rolul comparativ al cistatinei C cu cel al creatininei în luarea deciziilor de diagnostic/tratament la pacienți cu ICC stabilă sau relativ stabilă [87]. Nivelurile crescute de cistatina C indică o rată scăzută a filtrării glomerulare. Conform studiilor efectuate valorile cistatinei C serice cresc semnificativ pe măsură ce RFG scade $<80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Beneficiile testării cistatinei C sunt mai mari în special în următoarele situații:

- rata filtrării glomerulare moderat scăzută (între 80 și 40 ml/min);
- pacienți cu insuficiență renală acută care necesită administrarea de medicamente cu eliminare glomerulară;
- vârstnici, copii, gravide cu suspiciune de pre-eclampsie, diabetici, pacienți cu diverse afecțiuni musculare sau cu transplant renal [11].

Există dovezi că preparatele cortizonice ar reduce producția de cistatină C și acest fapt ar putea conduce la o supraestimare a funcției renale [88; 89]. Mutațiile genice ale cistatinei sunt implicate în angiopatia amiloidă cerebrală, astfel, nivelul cistatinei C este asociat cu această

angiopatie cât și cu boala Alzheimer. Rolul cistatinei în patologiile demielizante rămâne controversat. Nivelul seric al cistatinei C scade în ateroscleroză și anevrism de aortă. Nu există limite standardizate ale acestui marker, însă un studiu extins National Health and Nutrition Examination Survey din SUA a determinat intervale de referință ale cistatinei C (între 1 și 99 percentile) de 0,55 - 1,18 mg/L pentru femei și de 0,60 - 1,11 mg/L pentru bărbați [90].

Rata filtrării glomerulare

Măsurătorile actuale ale funcției renale se bazează pe evaluarea RFG, care este recunoscută la nivel internațional drept cel mai bun indice global al rinichiului [91]. RFG reprezintă volumul de plasmă filtrat de rinichi într-un interval de timp. Cea mai mare parte a filtratului glomerular este reabsorbit, astfel că doar 1 - 2% din filtratul glomerular va forma urina finală. RFG este evaluată în funcție de rata de epurare din plasmă a unui marker ideal de filtrare. Acesta trebuie să aibă greutate moleculară mică, să nu se lege de proteinele plasmatice, să realizeze concentrații plasmatice stabile, să nu fie reabsorbit, secretat sau metabolizat de rinichi, să fie fiziologic inert și să nu afecteze funcția renală. Dintre markerii exogeni, cel mai frecvent au fost folosiți: inulina, iothalamatul, EDTA (acid etilendiamintetraacetic), Tc99 DTPA (acid dietilentriaminpentaacetic), iohexolul, etc. Deși determinările RFG prin folosirea markerilor exogeni par a fi cele mai corecte, ele impun procedee complexe, costisitoare și dificil de aplicat în practica clinică.

- Metode radioizotopice

Metodele radioizotopice utilizează materiale radioactive, sunt scumpe și au multe contraindicații; în plus, faza de eliminare este prelungită semnificativ în IRC avansată. Unele studii au observat erori de măsurare cu variații între 5 și 50% în cadrul unei singure proceduri de determinare sau după aplicarea aceluiași procedeu de determinare în zile consecutive [92]. Avantajul metodei constă în eficiența monitorizării funcției renale la pacienți cu alterarea masei musculare sau la pacienți cu insuficiență renală cronică [93].

- Clearance-ul inulinei

Inulina, este un polizaharid ce pare să îndeplinească toate criteriile unui marker ideal de filtrare. Metoda e acceptată ca standard în baza căruia sunt evaluate celelalte metode de apreciere. Cu toate acestea, metoda nu este folosită în practica clinică curentă din cauza

costurilor, accesibilității preparatului și a numărului redus de laboratoare capabile să determine inulina.

Aprecierea RFG poate fi realizată și prin măsurarea directă a clearance-ului renal al markerilor endogeni cum ar fi creatinina, sau poate fi estimată prin aplicarea formulelor validate.

- Clearance-ul creatininei

Creatinina reprezintă o substanță rezultată din metabolismul creatinei care este filtrată liber în glomerul și secretată în celulele tubului proximal; clearance-ul creatininei depășind RFG. Substanța este un marker imperfect de determinare a RFG, însă, posibilitatea determinării cu ușurință, fără a fi nevoie de tehnici speciale, a făcut ca ea să fie încă folosită în aprecierea funcției renale.

Clearance-ul creatininei se calculează prin determinarea concentrației creatininei în urina și simultan în sânge, folosind ulterior ecuația clearance creatinină ($\text{ml/min} = [\text{creatinina urinară (mg/dl)} \times \text{volum urinar (ml/min)}] / [\text{creatinina serică (mg/dl)}]$). Problema majoră legată de măsurarea clearance-ului creatininei constă în necesitatea colectării urinei pe durata a 24 ore, fiind bine cunoscut faptul că o colectare necorespunzătoare va conduce la subestimarea funcției renale.

În mod tradițional, RFG se calculează utilizând formulele Cockcroft-Gault (Kidney National Foundation 2002), MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) sau CKD-EPI în baza Creatininei [33] care utilizează creatinina serică și parametrii demografici. Deși ecuațiile se ajustează pentru unii parametri care influențează creatinina, cum ar fi vârsta, sexul și rasa, estimările RFG ar trebui interpretate cu prudență [94]. O preocupare suplimentară este validarea ecuațiilor în populațiile de testat. Aceste probleme ar trebui să fie luate în considerare atunci când se investighează afectarea funcției renale din ICC, unde majoritatea participanților au vârsta de peste 65 de ani [95] și RFG de obicei scade odată cu înaintarea în vârstă. Formula MDRD a fost validată în această populație, cu toate că CKD-EPI este mai precisă în unele cazuri [96].

- Formulele de estimare ale RFG:

Ecuația MDRD (Modification of Diet în Renal Disease) - a fost creată pe baza analizei a 1628 pacienți cu boală cronică renală, înrolați în studiul MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), 1070 fiind selectați la întâmplare ca lot de control, iar 558 fiind selectați în grupul de validare a formulei [97]. Criteriile de excludere au fost: greutate corporală extremă (sub 80% și peste 160% față de greutatea corporală standard), complianța redusă, diabet insulino-dependent

sau proteinurie mai mare de 10 g/zi. Formula MDRD a fost validată pe 1628 adulți cu vârstă medie, cu boală renală cunoscută. Unele studii, comparând ecuația MDRD cu valorile RFG oferite de calcularea clearance-ului folosind dozarea creatininei urinare pe durata a 24 ore, au arătat că formula apreciază corect funcția renală la pacienți cu BCR, și subestimează RFG când aceasta este normală sau numai ușor redusă. De asemenea, formula MDRD supraestimează RFG când aceasta este mult scăzută [98].

Ecuația clasică Cockcroft Gault a fost dezvoltată pe un eșantion de 249 de bărbați cu clearance-ul creatininei în limitele 30 - 130 ml/min [99]. În momentul elaborării metodei, tehnica de apreciere a creatininei serice nu era standardizată, în plus, formula nu este ajustată pentru suprafața corporală. Ecuația Cockcroft-Gault are acuratețe redusă la obezi, vegetarieni, la copii și adulții de peste 70 ani, la subiecții cu funcție renală normală sau instabilă. Deși multe surse descriu supraestimarea RFG prin ecuația CG, la estimarea RFG prin diferite metode la un eșantion de 925 subiecți, Zamora și colaboratorii au observat că estimarea RFG prin formula Cockcroft-Gault a avut cea mai bună valoare predictivă, ce a permis stratificarea riscului de deces la pacienți cu ICC [100].

Ecuația CKD-EPI în baza Creatininei a fost dezvoltată pentru a îmbunătăți acuratețea ecuației MDRD care a fost recunoscută că subestimează RFG la valori normale (>90 ml/min/1.73 m²). Recent, Levey și col. au dezvoltat, pe un număr de 8254 participanți în 10 studii, o ecuație nouă: CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), arătând că ecuația e mai precisă în exprimarea RFG comparativ cu MDRD. Ulterior, s-a demonstrat că noua ecuație prezintă o acuratețe similară ecuației MDRD la valori RFG <60 ml/min/1.73 m² și o acuratețe considerabil mai mare la subgrupul de persoane cu RFG >60 ml/min/1.73 m². Ecuația CKD-EPI poate fi folosită la populații variate, în situații clinice mai diferite comparativ cu celelalte ecuații bazate pe folosirea creatininei serice, însă, are și o serie de limite date de numărul mic de participanți cu vârsta peste 70 ani, influența masei musculare sau a ingestiei de proteine, etc. [101].

Ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei C. Deoarece nivelul cistatinei C este mai puțin afectată de masa musculară și dietă decât creatinina, s-a presupus că estimarea RFG în baza cistatinei C ar fi mai exactă decât RFG estimat în baza creatininei. Cu toate acestea, unele studii ce au utilizat cistatina C ca marker unic de filtrare nu au observat un nivel mai înalt de precizie comparativ cu ecuațiile ce utilizează creatinina. Avantajul ecuației bazate pe cistatina C rezultă din faptul că aceasta este mai puțin influențată de vârstă, sex și rasă. În procesul de validare a

formulei de estimare a RFG adăugarea rasei ca variabilă nu a îmbunătățit performanța ecuației [102]. CKD-EPI a dezvoltat, de asemenea, o nouă ecuație care încorporează atât creatinina serică, cât și cistatina C, utilizând o populație care cuprinde atât indivizi sănătoși, cât și cu BCR.

Ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei C și a Creatininei - ecuația care combină creatinina cu cistatina C oferă cea mai exactă estimare la orice nivel al RFG, în orice context demografic sau clinic [102]. Această precizie este valabilă și pentru subiecții cu un indice de masă corporală mai mic de 20 kg/m^2 , categorie la care estimările RFG în bază de creatinină sunt mai puțin exacte. Ecuația CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) este preferată la estimarea RFG în populațiile multietnice datorită variabilității reduse [103]. În studiul NHANES (National Health and Nutrition Examinations Survey) [104] BCR a fost confirmată doar la 3,6% dintre adulții clasificați ca având BCR cu RFG de la 45 la $59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ doar în baza estimării cu ajutorul creatininei serice. Însă, în pofida superiorității estimării RFG cu ajutorul cistatinei C, autorii studiului au sugerat că cistatina C nu ar trebui să înlocuiască creatinina în practica generală, argumentând necesitatea implementării unor strategii de măsurare a cistatinei C utile în scopuri specifice, de exemplu, ca un test de confirmare pentru diagnosticul BCR la pacienții cu diminuarea RFG estimate prin intermediul creatininei, sau pentru a confirma un risc crescut de prognostic nefavorabil [105].

Formula simplă în baza Cistatinei C - este o formula simplă, accesibilă și frecvent utilizată atât la persoane sănătoase, cât și în BCR sau afecțiuni CV. Formula simplă de apreciere a RFG în baza cistatinei C și-a demonstrat utilitatea în diferite grupuri de vârstă și sex. În studiul CHS (Cardiovascular Health Study) au fost recrutați 5201 subiecți la care a fost monitorizată funcția renală pe parcursul a 7 ani prin două metode diferite: aprecierea RFG în baza creatininei și aprecierea RFG prin formula simplă în baza cistatinei. În rezultatul analizei s-a observat că estimarea RFG în baza cistatinei C a indicat o rată de declin a funcției renale de 4 ori mai mare și o incidență dublă a BCR comparativ cu estimările în baza creatininei. În plus, rata diminuării RFG la persoanele în etate a fost de două ori mai mare decât datele obținute în populația generală [106]. Aceste diferențe se pot datora imposibilității detectării alterărilor minore ale funcției renale utilizând creatinina serică. Pe de altă parte, nivelul creatininei scade odată cu vârsta, probabil, și din cauza deficiențelor din dietă, reducerea masei musculare și a activității fizice. Cu regret, niciun studiu nu a măsurat RFG direct în eșantioane reprezentative de persoane în vârstă.

RFG estimată prin ecuațiile MDRD, CKD-EPI în baza Creatininei, ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei C și CKD-EPI în baza Cistatinei C și a Creatininei neajustate la aria suprafeței

corporale: $\text{RFGe (ml/min)} \times \text{ASC (m}^2\text{)}/1,73$, unde aria suprafeței corporale $\text{ASC (m}^2\text{)} = (\text{G } 0,425 \times \text{T } 0,725) \times 0,007184$.

Ghidul KDIGO 2012 pentru „Boala renală cronică” recomandă [33]:

- Pentru evaluarea inițială estimarea RFG cu ajutorul formulelor de calcul ce folosesc creatinina serică (MDRD, CKD-EPI)(clasa 1A).
- Surse de erori ale estimării RFG în baza creatininei sunt: rasă/etnicitate; masa musculară; statusul ponderal; statusul nutrițional - suplimente de creatinină, dieta hiperproteică; administrare de trimetoprim, cimetidină, fenofibrat, antibiotice; interferențe spectrale ale bilirubinei; interferențe chimice ale glucozei sau bilirubinei.
- Atunci când eRFG este imprecisă, pentru confirmarea BCR se recomandă testări adiționale precum măsurarea cistatinei C și a clearance-ului renal (clasa 2B)
- Se recomandă măsurarea cistatinei C la adulții cu RFGe în baza creatininei = 45-59 ml/min/1,73m² și care nu au markeri de afectare renală, dacă este necesară confirmarea diagnosticului de BCR (2C)
- Dacă eRFG_{cys} sau eRFG_{cyscr} este sub 60 ml/min/1,73m², diagnosticul de BCR se confirmă.
- Stadializarea bolii renale cronice conform ghidului KDIGO 2012 (valori de referință pentru RFG) [33]:

G1 ≥ 90 ml/min/1.73 m² (RFG cu valori normale sau crescute);

G2 60-89 ml/min/1.73 m² (Scădere ușoară a RFG);

G3a 45-59 ml/min/1.73 m² (Scădere ușoară până la moderată);

G3b 30-44 ml/min/1.73 m² (Scădere moderată până la severă);

G4 15-29 ml/min/1.73 m² (Scădere severă a RFG);

G5 <15 ml/min/1.73 m² (Insuficiență renală).

Raportul cistatina C-creatinina (RcysC/creat). Inițial, la alterarea funcției renale, clearance-ul renal are valori normale sau ușor crescute, însă compoziția filtrului glomerular se modifică, moleculele mai mari nu mai traversează membrana, astfel, crește concentrația serică a moleculelor mai mari. Cistatina are masa moleculară mai mare decât creatinina, ea va atinge valori plasmatiche majorate mai precoce [107]. Prin urmare, un raport RcysC/creat crescut sugerează disfuncția renală incipientă [108].

KIM-1 (Kidney injury molecule 1) – este detectat în leziunea epiteliului tubilor proximali și se modifică rapid în insuficiență renală cronică sau acută; rol predictiv pentru pacienții cu risc de deteriorare rapidă a funcției renale; scade după tratament antihipertensiv. Există dovezi

limitate despre valoarea KIM-1 la pacienți cu ICC [109]. Poate fi util în aprecierea severității sindromului.

NAG (N-acetyl-beta-D-glucosaminidase) – enzima formată în tubul proximal ca răspuns la leziuni tubulare. Este marker sensibil de afectare renală acută sau agravare a disfuncției renale. În ICC congestivă crește semnificativ, având important rol prognostic independent de rata filtrării glomerulare [78; 2].

NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) este secretat de pulmoni, rinichi, trahee, stomac și colon, de aceea este mai puțin specific; poate crește în procese inflamatorii, sepsis sau cancer. Este liber filtrat în glomeruli, se reabsoarbe complet în tubulii proximali. Este marker de afectare renală acută sau agravare a disfuncției renale [110; 80]. În IC crește, însă fără rol prognostic demonstrat. NGAL poate fi utilizat ca marker timpuriu și sensibil al insuficienței/leziunii renale pentru a selecta strategia adecvată și reducerea riscului în sindromul cardiorenal [111].

NGAL acționează și ca un factor de protecție împotriva apoptozei și stresului oxidativ prin intermediul activării neutrofilelor. Au fost depistate concentrații crescute NGAL în plăcile aterosclerotice. În boala coronariană concentrațiile crescute NGAL corelează cu severitatea acestora [81].

Alți markeri cu valoare diagnostică în depistarea SCR, pot fi:

- Microscopia urinară este o investigație clinică accesibilă, cu valoare diagnostică mai ales pentru a distinge o cauză intrinsecă a BCR sau a insuficienței renale acute (IRA) de modificările funcționale ale creatininei serice la pacienți cardiaci. În plus, s-a arătat că un scor de severitate al sedimentului urinar, bazat pe numărul celulelor epiteliale tubulare renale și al reziduurilor granulare, are o valoare prognostică pentru progresia afectării renale în timpul spitalizării [3].
- Albuminuria - evaluează permeabilitatea glomerulară.

Albuminuria este observată la 30% dintre pacienții cu IC congestivă, de obicei din cauza creșterii permeabilității la scăderea RFG, dar poate apărea și la RFG în limitele normei ca consecință a scăderii reabsorbției în tubulare. Leziunile tubulare renale sunt tot mai frecvent diagnosticate la pacienți cu IC acută sau IC congestivă, fiind cauzate de congestie și necesar crescut de oxigen în contextul scăderii fluxului sanguin renal [112]. Studiul GISSI-HF a evaluat leziunile tubulare prin utilizarea biomarkerilor renali cum ar fi NAG (N-acetil-beta- D-glucosaminidază), NGAL (neutrofil-gelatinaza lipocalin-

asociată) și KIM-1 (Kidney injury molecule 1) – autorii studiului au demonstrat că afectarea tubulară a fost destul de frecvent întâlnită la pacienți cu ICC congestivă și a corelat strâns cu mortalitatea CV [113].

- Interleukina 18 - citokină proinflamatorie, precedă creșterea creatininei, însă este secretată mai puțin decât NGAL. Crește în insuficiență renală acută, nu sunt studii suficiente ce ar demonstra rolul său predictiv la agravarea afectării renale în IC [114].
- Proteina C-reactivă înalt sensibilă – valoare prognostică în afecțiuni CV.
- Copeptin - este porțiunea C-terminală a prohormonului vasopresinei - biomarker prognostic important în IC, dar și în albuminurie și insuficiență renală.
- Insulinorezența [115], leptina, adiponectina, homocisteina, procalcitonina, adrenomodulina, interleukina 6, interleukina 1 [116], factorul de necroză tumorală α – markeri cu rol discutabil în SCR.

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 (HTA, obezitatea și bolile metabolice [117], cașexia, afecțiuni renale preexistente, funcția hepatică [118], proteinuria, uremia, anemia, afectarea tiroidiană [119], chimioterapia, deficiențe minerale și osoase, etc.)

1.5 Calitatea vieții pacienților cu sindrom cardiorenal

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. Unul dintre primele simptome apărute în cursul bolii este fatigabilitatea. Fatigabilitatea este un simptom complex care a fost descris ca "oboseală extremă și persistentă, slăbiciune sau epuizare fizică, psihoemoțională sau fizică și psihoemoțională concomitent" [120]. Oboseala este un simptom comun și constant pentru majoritatea afecțiunilor cronice. În BCR, de asemeni, oboseala este o plângere frecventă, atingând o prevalență de 42 - 89% la pacienți cu BCR avansată [121].

Fatigabilitatea are un impact considerabil asupra funcționalității și calității vieții, prin afectarea activității zilnice a pacienților, a motivației și implicării sociale [122]. Deși fatigabilitatea are rol dovedit și incontestabil atât la pacienții cu boli CV, cât și la cei cu afecțiuni renale, ea rămâne a fi un simptom subiectiv, care necesită a fi examinat în anumit context pentru un plus de veridicitate. La polul opus față de oboseală este conceptul de vitalitate ce trebuie luat în considerare.

În literatura științifică de specialitate sunt din ce în ce mai frecvent întâlnite publicații direcționate spre cercetarea calității vieții pacienților cu diferite patologii [123]. Studiarea influenței patologiilor somatice asupra calității vieții pacientului este exprimată prin impactul sferelor psihoemoționale, cognitive și fizice, ce reprezintă o problemă actuală [124; 125].

Evaluarea calității vieții pacienților este efectuată de obicei în baza unor chestionare validate. Forma prescurtată a chestionarului Medical Outcome Study, cuprinde 36 de puncte (SF-36) și a fost realizat ca indicator al stării de sănătate în populația generală. De asemenea, testul poate fi folosit ca criteriu calitativ în practica medicală și în cercetare. Ca instrument general, SF-36 a fost realizat pentru a fi aplicabil unei varietăți mari de condiții. SF-36 este util pentru a monitoriza pacienți cu condiții patologice unice sau multiple și pentru a compara statusul lor cu cel al populației generale [126; 127]. Punctele din SF-36 derivă din chestionarul original MOS (Rand's Medical Outcome Study) ce cuprinde 245 puncte. SF-36 include scale multi-punct ce evaluează următorii opt parametri: funcționalitatea fizică (PF), rolul funcționalității fizice (RP), durerea corporală (BP), sănătatea generală (GH), vitalitatea (VT), funcționalitatea socială (SF), rolul funcționalității emoționale (RE) și sănătatea mentală (MH) [127; 128].

Bolile cronice reprezintă cauza cea mai serioasă a mortalității: 60 % dintre toate decesele de pe glob survin în urma bolilor cronice [129]. În general calitatea vieții bolnavilor suferinzi de afecțiuni cronice a constituit și constituie un subiect de cercetare interdisciplinară (medicală, psihologică, socială, socio-economică etc.) la nivel mondial. Există numeroase studii internaționale finisate sau în curs de derulare privind calitatea vieții la bolnavii oncologici, cardiovasculari, neurologici, la cei cu suferințe psihice; rezultatele studiilor fiind promovate în practica medicală curentă, având ca rezultat îmbunătățirea evidentă a calității vieții acestor categorii de pacienți. Problema calității vieții bolnavilor suferinzi de afecțiuni cronice, constituie o serioasă și importantă problemă de sănătate publică. Importanța acestei probleme se datorează atât numărului mare de bolnavi aflați în această situație, de boală cronică, cu durată de luni, ani, sau zeci de ani, de implicații sociale comunitare, familiale care rezultă din acest context cât și problemelor economice ridicate de îngrijirea acestor pacienți.

Din cauza datelor limitate despre impactul SCR asupra calității vieții [130], ne-am orientat atenția spre patologia inițială a sindromului - ICC [131], care are un impact negativ asupra prognosticului și a calității vieții pacientului [132].

Potrivit datelor din literatură, evaluarea calității vieții în IC, a devenit un instrument relevant în definirea prognosticului bolii și a eficienței intervenției terapeutice [128; 132]. În

ultimul deceniu, au fost efectuate mai multe studii privind calitatea vieții pacienților cu IC, care au recunoscut importanța evaluării bolii, nu doar din punct de vedere biologic, ci și psiho-social. Un reviu literar identifică peste 150 instrumente pentru aprecierea calității vieții [128; 7].

Un studiu asupra calității vieții la pacienții cu ICC de origine ischemică cu sau fără disfuncție sistolică a ventriculului stâng realizat de Vatamanu E. și Co a constatat, că indicii funcționării psihice și durerii, precum și componentul fizic total au fost mai favorabili la pacienții fără disfuncție sistolică a VS [133].

Studiul efectuat de Lahoud R. pe un lot de 7056 pacienți în perioada 1996-2011 a observat că un scor SF-36 scăzut pentru componentul fizic a fost asociat cu o creștere de 6 ori a mortalității la 8 ani (interval de încredere - 95%), $p < 0,001$. Într-o analiză unidimensională, scorul fizic SF-36 a avut un c - index de 0,75, care a fost superior celui al tuturor biomarkerilor [134].

Studiul efectuat de Huber A. și coaut. (2016) pe un eșantion de 5508 pacienți cu angină pectorală, infarct miocardic și IC ischemică, diagnosticul a exercitat o influență semnificativă asupra percepției de sănătate fizică. Cel mai înalt scor al componentului fizic SF-36 s-a obținut la pacienți cu IM, pe când cel mai redus scor a fost raportat de pacienții cu IC. Valori mai scăzute ale sănătății fizice au fost obținute la femei, pacienți mai în vârstă (în special ≥ 70 ani) și pacienții ce au raportat un scor al funcționalității emoționale (RE) crescut [135].

Perlman și Co. au realizat un studiu observațional multicentric în care au evaluat 634 pacienți cu BCR. Scorurile SF-36 au fost mai înalte în cohorta de pacienți cu BCR comparativ cu pacienții hemodializați, dar mai mici decât la control. RFG nu a fost asociată semnificativ cu calitatea vieții. Nivelul hemoglobinei a corelat atât cu componentul fizic cât și cu cel mental al SF-36 [136].

1.6 Impactul stresului psihosocial asupra pacienților cu sindrom cardiorenal

Spre deosebire de FR (factorii de risc) fiziologici, studiul factorilor psihosociali [12] pentru pacienții cu boli cardiorenale a fost oarecum neglijat [14]. Date convingătoare obținute de Dimsdale (2008) au legat depresia, izolarea socială, stresul, furia, anxietatea și o serie de alți factori psihosociali atât de debutul cât și evoluția bolii coronariene [13]. Multiple studii au evaluat relația stres, evenimente stresante, sau alți factori psihosociali cu apariția IMA. Studiul realizat de Nahshoni & Weizman (2005) a recunoscut stresul mental a fi semnificativ corelat cu evenimente CV (atât fatale, cât și non-fatale) și agravarea IC, indiferent de vârstă și/sau fracția de ejeție [14].

Un studiu prospectiv privind rolul factorilor psihosociali în dezvoltarea IC a fost elaborat de Rod N. și echipa (Danemarca). Autorii au avut drept scop abordarea efectului factorilor psihosociali asupra ratei de spitalizare în IC. Dintre cei 8,670 participanți înrolați (1991-1993), 20% au prezentat un anumit grad de epuizare vitală. Epuizarea vitală a fost asociată cu un risc crescut de respitalizare pentru IC. Evenimentele importante de viață, starea socială, și somniferele administrate pe parcursul spitalizării nu au influențat rata de spitalizare/respitalizare [137].

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, și calității acesteia, am considerat important realizarea studiului propus.

1.7 Prognosticul

ICC este o afecțiune progresivă ce afectează durata și calitatea vieții. Mai multe studii au examinat evoluția și prognosticul în SCR acut, când se poate stabili cu exactitate debutul evenimentului primar. În cazul SCR cronic identificarea procesului primar este dificilă, de aceea majoritatea studiilor s-au rezumat la includerea pacienților din departamentul de cardiologie (considerați automat ca având SCR tip 2) sau a pacienților din departamentul de nefrologie (considerați automat ca având SCR tip 4). Asocierea patologiei renale și a celei cardiace în orice context, de orice genă, a fost asociată cu un prognostic nefavorabil.

Prognosticul ICC cu BCR asociată

Rata BCR în ICC este destul de înaltă. La asocierea BCR, în ICC crește rata și durata spitalizărilor din cauza agravării ICC, crește mortalitatea CV și generală. În trialurile CHART, CHARM, PRIME-II riscul relativ al mortalității generale la pacienții cu ICC și BCR moderată (RFG 45-59 ml/min/1,73m²) a fost 1.3-1.91 comparativ cu cei fără BCR [44] [138]. La analiza bazei de date Medicare, supraviețuirea pe durata a 2 ani a fost 77.8% la pacienți cu IC și BCR, 84.6% la pacienți cu ICC fără BCR, 90.2% la pacienți cu BCR fără ICC, și de 93.7% la cei fără IC și fără BCR [139]. Creșterea mortalității a fost observată chiar și la scăderea ușoară a funcției renale. Hillege și colab. au observat că la fiecare scădere a RFG cu 10 ml/min mortalitatea crește cu 7% [44].

Deși impactul prognostic al BCR a fost demonstrat la un spectru larg de pacienți cu ICC [44], Ahmed și colab. au raportat o asociere mai puternică a BCR cu mortalitatea pacienților cu fracție de ejeție păstrată, comparativ cu cei ce aveau fracția de ejeție redusă [140].

Prognosticul BCR cu ICC asociată

BCR este un factor de risc important pentru dezvoltarea BCV, însă cel mai frecvent, BCV se asociază cu apariția ICC. La evaluarea pacienților Medicale riscul relativ de dezvoltare a ICC a fost 1,45 pentru cei cu RFG $> 60\text{ml/min/1.73m}^2$, și 1,68 pentru cei cu RFG $< 60\text{ml/min/1.73m}^2$ [139]. Supraviețuirea pacienților cu BCR și ICC a fost mai redusă 77.8% vs. 90.2%, iar mortalitatea la un an a fost 25% la pacienții cu BCR și RFG $< 60\text{ml/min/1.73m}^2$; de 17% în cazul celor fără BCR. Aproximativ 50% dintre pacienții cu BCR decedează din cauza complicațiilor CV înainte de a ajunge la dializă [141].

Scopul studiului:

Studierea particularităților etiologice și clinico-evolutive, posibilităților de diagnostic și rolului asocierii sindromului cardiorenal tip 2 la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică

Pentru realizarea acestui scop ne-am trasat următoarele **obiective**:

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.

Putem deduce că IC este o patologie foarte răspândită în populația generală, cu rată ICC simptomatice în populația europeană de 2-3%; iar afectarea renală este cea mai importantă comorbiditate în IC, studiile existente raportând o prevalență de 63% a afectării renale ușoare și 20% a afectării renale moderate. În literatura de specialitate sunt date controversate cu privire la incidența și rata SCR. O problemă invocată ar fi lipsa criteriilor clare de diagnostic care face dificilă aprecierea exactă a patologiei primare sau fragmentarea diagnosticului cu centrare pe un singur sistem de organe și nu pe o abordare multidisciplinară. SCR este o complicație severă asociată cu creșterea mortalității, morbidității având un impact semnificativ asupra costurilor îngrijirii medicale, însă identificarea factorilor de risc clinico-evolutivi și diagnosticul precoce prin utilizarea biomarkerilor înalt sensibili permit preîntâmpinarea progresiei și scăderea

mortalității. Trebuie remarcat faptul că în literatura de specialitate datele referitoare la impactul sindromului cardiorenal asupra calității vieții sunt limitate.

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

2.1 Caracteristicile clinico-statutare ale lotului de studiu

Aspectul științific și practic al studiului s-a fundamentat pe recomandările și ideile, stipulate în următoarele documente:

- Ghiduri elaborate de Societatea Europeană de Cardiologie: Ghidul de diagnostic și tratament al insuficienței cardiace acute și cronice din 2012 [5] și 2016 [5];
- Ghiduri elaborate de către Colegiul American de Cardiologie și Asociația Americană a Inimii: Ghid de management al insuficienței cardiace cronice [142];
- Ghidul elaborat de KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) în 2012;
- Ghid de practică clinică pentru evaluarea și managementul afecțiunilor renale cronice [33].
- Recomandările Conferințelor de Consens ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) cu referire la: sindromul cardiorenal din 2010 [1], sindromul cardiorenal tip 1 din 2013 [143], sindromul cardiorenal tip 2 în insuficiență cardiacă stabilă din 2013 [2], sindromul cardiorenal tip 3 din 2013 [144], sindromul cardiorenal tip 4 din 2011 [39] și sindromul cardiorenal tip 5 din 2013 [145], epidemiologia [51] și patogenia [52] sindromului cardiorenal din 2010 și 2013 respectiv.

Cercetarea prezintă a întrunit un studiu analitic de gen prospectiv și altul - retrospectiv, care s-au desfășurat în IMSP SCM „Sfânta Treime” în perioada anilor 2014-2018. Așadar, lotul general de studiu a constituit 416 pacienți spitalizați cu ICC și FEVS $\leq$ 49% și a derulat în 2 etape: studiul retrospectiv și prospectiv.

Studiul 1 – transversal

Pentru o evaluare generală a ratei BCR în ICC am considerat necesar efectuarea unui studiu retrospectiv preliminar (Studiul 1), prin examinarea fișelor de observație a pacienților cu ICC, FEVS $\leq$ 49%, spitalizați în secția Cardiologie, SCM „Sfânta Treime”, în perioada 01.2014 - 06.2016.

Nota: în studiul retrospectiv nu este posibilă identificarea SCR tip 2, de aceea am examinat BCR sau SCR 2/4.

Pentru asigurarea reprezentativității datelor, numărul necesar de subiecți a fost determinat prin aplicarea formulei de calcul a eșantionului pentru studiile transversale pentru prima etapă a cercetării:

$$n = P / (1 - P) * (Z\alpha/d)^2, \text{ unde}$$

n – volumul eșantionului reprezentativ,

P – probabilitatea de apariție a fenomenului (0,5)

d-distanța 0,1

Z_{α} - 1,28.

La introducerea datelor în formulă s-a constatat că $n = 164$

Așadar, lotul de cercetare L_r a inclus 235 pacienți cu ICC. Din fișele de observație am colectat datele cercetărilor generale (date din ancheta despre anamneza bolii și a vieții, date 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.

Criterii de includere:

- Diagnosticul ICC (conform recomandărilor Ghidului ESC de diagnostic și tratament al insuficienței cardiace acute și cronice 2016) [5];
- FEVS $\leq 49\%$;
- Lipsa infecțiilor severe, traumelor renale sau a altor patologii renale cunoscute;
- Vârsta de peste 18 ani;

Criteriile de excludere:

- Patologia renală inflamatorie, traumatică (ce nu poate fi explicată prin prezența ICC);
- Patologia renală stadiul terminal (RFG < 15 ml/min/1,73m²);
- Tumorile maligne;
- Tratatamentul steroidian;
- Pacienți cu evenimente cardio/cerebrovasculare acute.

Studiul 2 - analitic:

Pentru a obține rezultate valide a fost utilizată formula de calcul pentru determinarea volumului eșantionului :

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2 \cdot (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \cdot P \cdot (1-P)}{(P_0 - P_1)^2}$$

unde:

P_0 = Proporția pacienților cu ICC simptomatică care au SCR tip 2. Conform datelor bibliografice aceasta valoarea constituie în mediu 40,0% ($P_0 = 0,40$).

P_1 = Proporția pacienților cu ICC simptomatică care au SCR în lotul de cercetare. Presupunem, că cota acestora va constitui 80,0% ($P_1 = 0,80$).

$$P = (P_0 + P_1)/2 = 0,6$$

$Z\alpha$ – valoarea tabelară. Când „ α ” – pragul de semnificație este de 5%, atunci coeficientul $Z\alpha = 1,96$

$Z\beta$ – valoarea tabelară. Când „ β ” – puterea statistică a comparației este de 95,0%, atunci coeficientul $Z\beta = 1,65$

f = Proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiul din diferite motive $q = 1/(1-f)$, $f = 10,0\%$ (0,1).

La introducerea datelor în formulă s-a constatat că $n = 44$

Așadar, 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”.

Criterii de includere:

- Diagnosticul ICC (conform recomandărilor Ghidului ESC de diagnostic și tratament al insuficienței cardiace acute și cronice 2016) [5];
- FEVS $\leq 49\%$;
- Lipsa afectării renale (BCR) sau debutul documentat al insuficienței cardiace precede debutului afectării renale;
- Acordul pacientului;
- Vârsta de peste 18 ani.

Criteriile de excludere:

- Prezența patologiei renale primare (afecțiuni renale congenitale sau afecțiuni renale ce au debutat înaintea patologiei cardiace);
- Patologia renală inflamatorie, traumatică (ce nu poate fi explicată prin prezența ICC)
- Tumori maligne;
- Tratamentul steroidian;
- Pacienți cu evenimente cardio/cerebrovasculare acute;
- Afecțiuni psihiatrice/demență;
- Refuzul pacientului.

Rezultatele studiului obținute în urma anchetării prin sondaj, investigațiilor clinice, testelor paraclinice și instrumentale au fost trecute în fișa de anchetă epidemiologică, elaborată în cadrul Departamentului de Medicină Internă, Disciplina Cardiologie a IP USMF „Nicolae Testemițanu” .

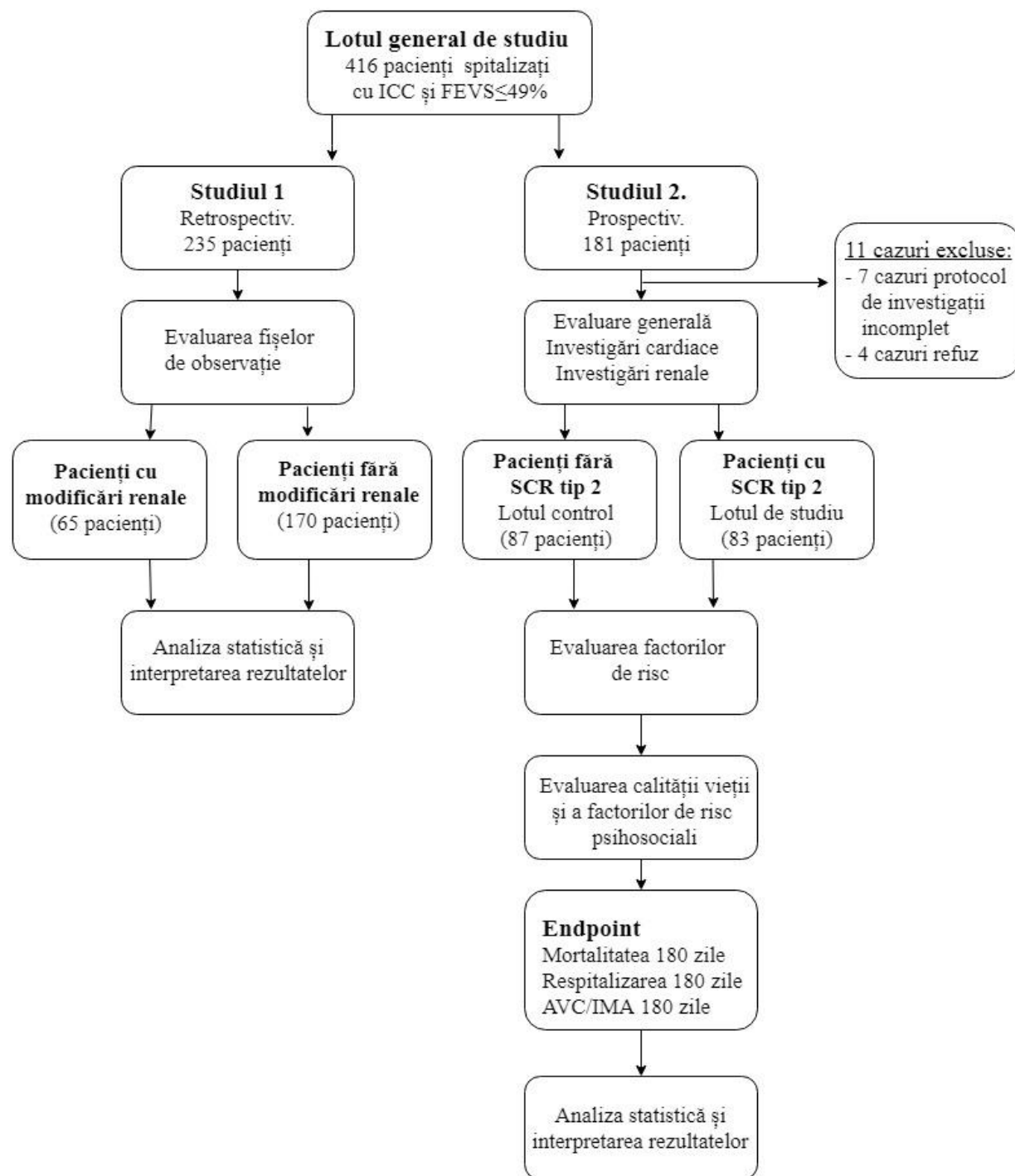


Figura 2.1. Design-ul studiului

2.2 Metode de cercetare utilizate în studiu

Pacienții incluși în studiu au fost cercetați complex prin examinări clinice, instrumentale și de laborator, precum și determinarea factorilor de risc, factorilor sociali, de stres, și aprecierea

calității vieții. Datele obținute au fost incluse în tabele codificate, conform unui chestionar special elaborat de noi.

Evaluările au presupus cercetări generale (anchetarea, examenul clinic, antropometria, indicele masei corporale și cercetări paraclinice - glicemia, analiza generală și biochimica a sângelui, analiza generală a urinei) și cercetări speciale cardiace, renale și psihosociale:

- Ancheta: A fost efectuată conform unui protocol special elaborat de noi, care include date generale despre pacient, prezența factorilor de risc cardiovascular (modificabili și nemodificabili), prezența anamnesticii agravat și a comorbidităților. date despre modul de viață, regimul alimentar, antecedentele ereditare, statutul socioeconomic, aderența la tratament. (Anexa 1)
- Examenul clinic s-a efectuat prin evaluarea standard a pacienților pe sisteme de organe, mai detaliat fiind cercetate sistemele cardiovascular și renal: FCC, TAS, TAD, prezența suflurilor cardiace în punctele de auscultație, determinarea pulsului periferic, prezența semnelor de decompensare cardiacă: raluri pulmonare subcrepitante, turgescența jugularelor, edeme periferice, hepatomegalie, ritmul de galop.
- Severitatea simptomelor anginei pectorale a fost apreciată conform clasificării Societății Canadiene de Boli Cardiovasculare (Clasele funcționale I, II, III și IV) [146].
- Clasificarea ICC s-a efectuat utilizând recomandările New York Heart Association, (NYHA) care consideră severitatea simptomelor și capacitatea de activitate fizică [5] și cele ale Asociației Americane și Societății Europene de Cardiologie.
- Testul de mers timp de 6 minute. Instrucțiunile făcute fiecărui pacient înainte de test au fost: mergeți cât mai mult posibil în timpul celor 6 minute, în funcție de posibilitățile Dvs. Anterior testului de mers 6 minute s-a măsurat tensiunea arterială (TA), frecvența cardiacă și scorul de dispnee BORG. Aceleași măsurători s-au realizat și la sfârșitul testului de mers. Bolnavului i-a fost explicată fiecare etapă a testului. Apariția oricărei dureri precordiale, vertij, cefalee, lipsa coordonării mișcărilor și a echilibrului, accentuarea exagerată a dispneei și crampe musculare a impus încetarea testului. Fiecare pacient a înțeles că scopul lui era să meargă cât de mult posibil într-un interval de 6 minute și pe tot parcursul testului a fost încurajat și anunțat de trecerea fiecărui minut.
- Antropometria – a vizat aprecierea înălțimii, greutateii, circumferinței taliei, plicometriei, indicelui masei corporale (IMC) conform formulei Quetelet ($IMC = kg/m^2$) și determinarea gradului de obezitate, atunci când valoarea IMC a depășit 30 kg/m^2 .

Obezitatea de gradul I a fost stabilită în prezența unui IMC cu valori cuprinse între 30 și 34,99 kg/m², gradul II – 35 și 39,99 kg/m², iar gradul III a fost diagnosticat la pacienții cu un IMC mai mare de 40 kg/m² [147].

- Investigațiile de laborator au fost efectuate în laboratorul IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime” și Synevo. Pentru interpretarea rezultatelor s-au folosit valorile de referință aprobate de laboratoarele respective.
- Analiza generală a sângelui a fost efectuată la toți pacienții incluși în studiu în scopul determinării prezenței și gradului procesului inflamator, a fost efectuată la analizatorul hematologic Sysmex XN-2000.
- Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) - rata la care sedimentează hematiile dintr-o probă de sânge cu anticoagulant într-o ora, s-a evaluat prin metoda Westergreen. Valorile de referință au constituit 2-10 mm pentru femei și 2-15 mm pentru bărbați.
- Analiza generală a urinei – cu focusare asupra proteinuriei și leucocituriei (procese inflamatorii), a fost testată prin metoda turbidimetrică.
- Proteinuria nictimerală a fost determinată din urină prin metoda imunoturbidimetrică (în normă până la 100-150 mg/24 h).
- NT-proBNP (fragmentul aminoterminal al peptidului natriuretic cerebral) – a fost determinat prin metoda imunochimică cu detecție prin electrochemiluminiscență (ECLIA). În cazul pacienților cu prezentare non-acută, valoarea cut-off este de 125 pg/ml [5].
- Fibrinogenul a fost determinat din ser prin metoda coagulometrică, valori de referință 2-4 g/l.
- Indicele protrombinei a fost determinat din ser prin metoda spectrofotometrică, valori de referință 80-105%.
- Spectrul lipidic: colesterol total, HDL-Colesterol și trigliceride au fost apreciate prin metoda fotometrie enzimatică, iar LDL-Colesterolul prin formula Friedewalt.
- Glicemia a fost testată prin metoda de glucooxidare a jeun și postprandial, valori de referință 3,3-5,5 mmol/l pentru non-diabetici.
- Acidul uric – a fost determinat din ser prin metoda spectrofotometrică cu analizatorul Siemens Dimension EXL 200. Valori de referință bărbați 208-428 μmol/L, femei 155-357 μmol/L.

- Creatinina – a fost determinată din ser prin metoda kinetică (enzimatică colorimetrică) cu analizatorul Siemens Dimension EXL 200. Valori de referință: în norma pentru bărbați <1,2 mg/dl, pentru femei <1,0 mg/dl.
- Cistatina-C – a fost determinată din ser, prin metoda nefelometrică. Cistatina-C este marker endogen al RFG, valori de referință: până la 50 ani: 0,55-1,15 mg/l; după 50 ani: 0,63-1,44 mg/l.
- RFG estimată (valori de referință RFG ≤ 60 ml/min/1,73 m²) [33] – se determină prin:
 - ecuația MDRD (Modification of Diet în Renal Disease) prescurtată (cu 4 variabile) este RFG (ml/min/1,73 m²) = $186 \times (\text{Creatinina serică } \mu\text{mol/l} \times 0,0113) - 1,154 \times \text{vârsta (ani)} - 0,203 \times 1,212$ (la rasa negroidă) $\times 0,742$ (la femei);
 - ecuația clasică Cockcroft Gault este Clearance-ul creatininei (ml/min/1,73 m²) = $[140 - \text{vârsta}] \times \text{greutatea corp. (kg)} \times 1,23$ (bărbați) sau $\times 1,04$ (femei)/creatinina serică ($\mu\text{mol/l}$).
 - ecuația CKD-EPI în baza Creatininei (ml/min/1,73 m²) este $\text{RFG}_{\text{cr}} = 141 \times \min(\text{SCr}/k, 1)^{\alpha} \times \max(\text{SCr}/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{vârsta}} \times 1,018$ [la femei] $\times 1,159$ [la rasa negroidă], unde SCr este creatinina serică (exprimată în mg/dl), k este 0,7 pentru femei și 0,9 pentru bărbați, α este - 0,329 pentru femei și - 0,411 pentru bărbați, min este minimul raportului SCr/k sau 1 și max este maximul raportului SCr/k sau 1.
 - ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei C (ml/min/1,73m²) este $\text{RFG}_{\text{cys}} = 133 \times \min(\text{Scys}/0,8, 1) - 0,499 \times \max(\text{Scys}/0,8, 1) - 1,328 \times 0,996 \text{ Vârsta} \times 0,932$ [la femei], unde Scys este cistatina serică;
 - ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei C și a Creatininei (ml/min/1,73 m²) este $\text{RFG}_{\text{cyscr}} = 135 \times \min(\text{Scr}/k, 1)^{\alpha} \times \max(\text{Scr}/k, 1) - 0,601 \times \min(\text{Scys}/0,8, 1) - 0,375 \times \max(\text{Scys}/0,8, 1) - 0,711 \times 0,995 \text{ Vârsta} \times 0,969$ [la femei] $\times 1,08$ [in rasa negroidă], unde Scr este creatinina serică, k este 0,7 pentru femei și 0,9 pentru bărbați, α este - 0,248 la femei și - 0,207 la bărbați, min indică valoarea minimă pentru Scr/k sau 1, max indică valoarea maximă pentru Scr/k sau 1, și Scys este Cistatina C serică.
 - formula simplă în baza Cistatinei C - $100/\text{Cistatina C (mg/l)}$; (ml/min)
 - RFG_e estimată prin ecuațiile MDRD, CKD-EPI în baza Creatininei, ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei C și CKD-EPI în baza Cistatinei C și a Creatininei:

$\text{RFGe (ml/min)} \times \text{ASC (m}^2\text{)}/1,73$, unde aria suprafeței corporale $\text{ASC (m}^2\text{)} = (G^{0,425} \times T^{0,725}) \times 0,007184$.

Aprecierea funcției renale a vizat evaluarea RFG conform formulelor descrise și determinarea gradului de afectare renală conform clasificării K/DOQI: Afectarea renală cu RFG normal: $\geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; Afectarea renală cu RFG ușor scăzut: $60\text{-}89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; Scăderea moderată a RFG: $30\text{-}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; Scăderea severă a RFG: $15\text{-}29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; Insuficiență renală stabilă – cu RFG: $<15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Formula etalon, pentru aprecierea prevalentei SCR, pentru divizarea loturilor și analiza comparativă a fost utilizată aprecierea RFG prin ecuația CKD-EPI ajustată în baza Cistatinei C și creatininei (ml/min/1,73 m^2).

- Indicele HOMA (rezistența la insulină) a fost calculată din nivelurile bazale ale glicemiei și insulinei după formula: $\text{HOMA-IR} = (\text{insulină (}\mu\text{U/ml)} \times \text{glicemie (mg/dl)})/405$. Valori de referință: <2 : normal; >2 : posibil rezistență la insulină; $>2,5$: probabilitate crescută de rezistență la insulină; >5 : valoarea medie la persoane diabetice.
- Insulina serică a fost determinată prin metoda imunochimică cu detecție prin electrochemiluminiscență (ECLIA). Valori de referință – $2,6\text{-}24,9 \mu\text{U/ml}$; limita de detecție – $0,20 \mu\text{U/ml}$ ($1,39 \text{ pmol/l}$); valori de alertă clinică – $> 35 \mu\text{U/ml}$ [148].

Din examinările instrumentale au fost utilizate - electrocardiografia (ECG), ecocardiografia (EcoCG) și ultrasonografia abdominală (USG).

- ECG – pentru a determina ritmul cardiac, frecvența contracțiilor cardiace, morfologia undelor și evidențierea altor anomalii ECG relevante. A fost înregistrată la electrocardiograf cu 3 canale Cardimax FX – 326 U (Fukuda Denshi, Japonia) în 12 derivații standard.
- EcoCG – pentru informații despre volumele/diametrele cavităților, funcția sistolică și diastolică, FEVS $\leq 49\%$, grosimea pereților și funcția valvelor. A fost efectuată cu ajutorul aparatului Hitachi HI VISION Avius. S-au determinat următorii indici: dimensiunea cavității atriului stâng (AS), atriului drept (AD), diametrul telesistolic ale ventriculului stâng (DTSVS), diametrul telediastolic ale ventriculului stâng (DTDVS), ventriculul drept (VD), grosimea peretelui posterior VS (PPVS), septului interventricular (SIV) și fracția de ejeție VS (FEVS) apreciată după metoda Simpson.

- USG abdominală – a fost efectuată cu ajutorul utilajul Hitachi 2015, fiind utilă în aprecierea dimensiunilor renale și detectarea patologiilor concomitente.

Evaluări speciale:

- Scala de Evaluare a Readaptării Sociale - Social Readjustment Rating Scale (SRRS) - evidențierea stresului și a evenimentelor stresante prin înregistrarea evenimentelor dificile sau chiar tragice ale vieții. Thomas Holmes și Richard Rahe (1967) au dezvoltat un procedeu pe bază de chestionar, care cuprinde o lista de 43 de astfel de evenimente, fiecărui eveniment i se atribuie o valoare fixă de evaluare care poate fi utilizată ca indicator de stres [149]. (Anexa 2)
- Scala Stresului Perceput -Perceived Stres Scale (PSS-10) elaborată de Cohen, Kamarck și Mermelstein (1983). Scala conține 10 afirmații cu privire la faptul de a te simți stresat sau nepregătit pentru cerințe. De aici rezultă o valoare însumată care trebuie să indice gradul stresului resimțit [150]. (Anexa 3)
- Scorul bunăstării generale (General well being) - conține 18 întrebări ce reflectă șase dimensiuni: anxietatea, depresia, sănătatea generală, bunăstarea pozitivă, auto-controlului și vitalitatea. Chestionarul conține atât întrebări pozitive, cât și negative și fiecare articol are intervalul de timp "în ultima lună". (Anexa 4).
- Calitatea vieții a fost evaluată utilizând chestionarul SF - 36 scurt Punctele din SF-36 derivă din chestionarul original MOS (Rand's Medical Outcome Study) ce cuprinde 245 de puncte. SF-36 include scale multi-punct ce măsoară următorii opt parametri: funcționalitatea fizică (PF), rolul funcționalității fizice (RP), durerea corporală (BP), sănătatea generală (GH), vitalitatea (VT), funcționalitatea socială (SF), rolul funcționalității emoționale (RE) și sănătatea mentală (MH).
- Chestionar de evidențiere a factorilor de diminuare și de sporire a rezistenței la stres [151]. (Anexa 5).

2.3 Metode de prelucrare statistică a rezultatelor

Datele obținute în urma investigațiilor, conform programului de cercetare, au fost prelucrate computerizat prin metode de analiză variațională, corelațională și discriminatorie, iar prelucrarea statistică a fost realizată utilizând programele SPSS 20.0 și Microsoft Office Excel 2010, aplicând funcțiile și modulele acestor programe. Gradul de concludență a relațiilor corelative dintre parametrii evaluați a fost estimat cu ajutorul coeficientului de corelație r . Acesta demonstrează intensitatea și direcția dependenței liniare între două variabile. Valoarea lui se află

întotdeauna între +1 și -1. În cazul în care o variabilă crește, iar a doua variabilă de asemenea crește, atunci între ele există o corelație pozitivă, iar coeficientul de corelație este mai aproape de 1. Dacă o variabilă scade, în timp ce cealaltă variabilă crește, atunci între ele există o corelație negativă, iar coeficientul de corelație este mai aproape de -1. Valorile lui r situate în intervalul 0,30 și 0,50 demonstrează o corelație slabă, valorile situate între 0,50 - 0,75 atestă o corelație moderată, iar cele de peste 0,75 - o relație corelativă puternică. Coeficientul de corelație este interpretat în paralel cu valoarea p , care reprezintă probabilitatea de a obține rezultatele prezente, dacă coeficientul de corelație ar fi egal cu zero, adică nu există nici o corelație (ipoteza nulă). Dacă această probabilitate este mai mică de 5% ($p < 0,05$), atunci coeficientul de corelație este statistic semnificativ. Corelațiile statistice dintre parametrii calitativi au fost redată prin tabele de contingență.

Concluzia diferențelor dintre valorile medii ale parametrilor, studiați în diferite loturi, s-a determinat folosind criteriul t -student. Pentru valorile nonparametrice a fost calculat coeficientul de corelație nonparametrică Spearman.

Analiza boxplot și Whisker a permis reprezentarea grafică a repartiției valorilor maxime – minime, ale medianei și percentilelor - 2,5, 25, 50, 75 și 97,5 pentru fiecare variabilă.

Semnificația statistică a fost apreciată prin criteriul t -student pentru datele de tip continuu și testul Fisher exact pentru datele nominale.

Calculul riscului relativ RR a permis stabilirea raportului incidenței unei anumite manifestări a bolii la cei expuși și la non-expuși. Riscul relativ poate lua valori: 1) egală cu 1, când riscul în cele două grupuri (expuși și neexpuși) nu diferă, adică riscul este la fel și la expuși, și la neexpuși; 2) mai mare de 1, când există o asociere între factorul de risc și boală, deoarece riscul este mai mare la expuși. Cu cât RR este mai mare decât 1 cu atât asociația este mai puternică; 3) mai mic de 1, când factorul studiat nu este unul de risc, ci de protecție, deoarece riscul bolii la cei expuși este mai mic decât la cei neexpuși.

Pentru evidențierea factorilor cu caracter predictiv a fost utilizată terminarea RR și metoda regresiei liniare. Eficiența modelelor a fost măsurată cu ajutorul curbei ROC. Analiza curbelor ROC (Receiver Operating Characteristic) este utilă în interpretarea nivelurilor sensibilității și specificității și pentru determinarea valorilor critice ale variabilelor testate. Pe lângă aceasta, curbele ROC sunt ușor de folosit pentru a compara eficacitatea diagnostică a diferitor teste, altfel greu de comparat, deoarece în analiză sunt folosite măsuri comune, ca sensibilitatea și specificitatea. Cu cât aria de sub curbă este mai mare (maximul este 1) cu atât

modelul este mai bun: $\text{aria} > 0,9$ – excelent; $0,9 > \text{Aria} > 0,8$ – foarte bun; $0,8 > \text{Aria} > 0,7$ – bun; $0,7 > \text{Aria} > 0,6$ – corect; $\text{Aria} < 0,6$ – modelul se respinge.

Pentru realizarea sarcinilor investigaționale a fost efectuată o cercetare în două etape: studiul transversal retrospectiv și studiul prospectiv. Pentru asigurarea reprezentativității datelor, au fost aplicate formule de calcul corespunzătoare, rezultatele cărora au presupus includerea în studiul transversal a 235 pacienți cu ICC și în cercetarea prospectivă - a 170 de pacienți, divizați în două loturi în funcție de gradul afectării renale. A fost elaborat designul studiului, conduita de supraveghere și monitorizare clinică și instrumentală a subiecților incluși în studiu. Pentru colectarea datelor au fost elaborate și utilizate chestionare specifice de acumulare de date. În scopul stabilirii diagnosticului, au fost utilizați biomarkeri, care au permis confirmarea precoce a afectării renale la pacienți cu insuficiență cardiacă. Analiza și prelucrarea statistică a fost realizată utilizând programele SPSS versiunea 20.0, Medcalc și Microsoft Office Excel 2010, aplicând funcțiile și modulele acestor programe.

REZULTATELE CERCETĂRII

3. EVALUAREA RATEI ȘI FACTORILOR DE RISC LA PACIENȚII CU SINDROM CARDIORENAL ȘI INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CRONICĂ

3.1 Aprecierea ratei sindromului cardiorenal la pacienți cu insuficiență cardiacă cronică

La prima etapă a cercetării, ne-am propus aprecierea ratei sindromului cardiorenal (SCR) la pacienți cu insuficiență cardiacă cronică (ICC), fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) fiind redusă și intermediară. În acest scop, a fost realizat un studiu retrospectiv preliminar, prin examinarea fișelor de observație clinică 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 (CV) 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 coexistență a ICC și BCR) [2].

Tabelul 3.1. Caracteristica generală a pacienților cu ICC incluși în cercetare

Parametrii evaluați	Numărul absolut, nr.	(%)
Pacienți cu ICC	235	100
Sex		
• feminin	91	38,70
• masculin	144	61,30
Mediul de reședință:		
• Rural	45	19,10
• Urban	190	80,90

Analiza datelor din tabelul 3.1 denotă faptul precum că în studiu au predominat bărbații, raportul B:F fiind de 3:2, iar mediul de reședință urban fiind de 80,9% cazuri. Ulterior, am fost motivați să prezentăm lotul complex prin prisma caracteristicilor de instalare a ICC, prezentate în tabelul 3.2.

Tabelul 3.2 Caracteristica generală a variabilelor de timp ale ICC

Parametrii evaluați	Valoarea medie $\pm$ SEM
Vârsta la momentul cercetării, ani	66,36 $\pm$ 0,66
Vârsta la debutul maladiei, ani	54,43 $\pm$ 0,79
Durata medie a maladiei, ani	11,75 $\pm$ 0,62

Datele redate în tabel demonstrează că 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 bolii de $11,75 \pm 0,62$ ani. În continuare, am repartizat pacienții pe vârste în conformitate cu debutul ICC.

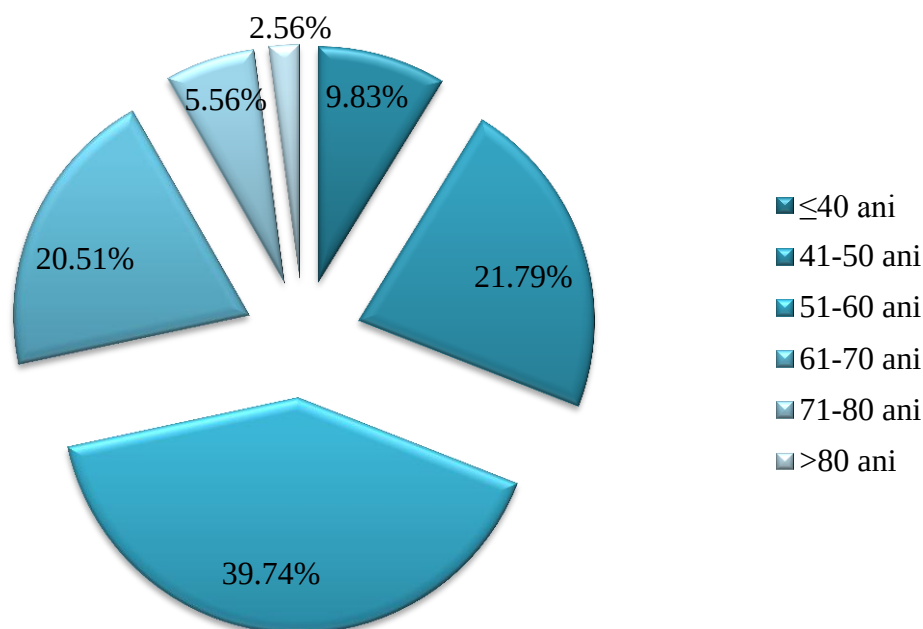


Figura 3.1. Categoriile de vârstă, conform debutului ICC

Datele prezentate (figura 3.1) relevă faptul că vârsta, cu o incidență mai mare de instalare a ICC, a fost între 50 și 60 ani (39,74%). Concomitent, prevalența crescută a fost înregistrată între 41-50 ani la 21,79% pacienți, și între 61-70 ani la 20,51% pacienți. ICC s-a instalat până la vârsta de 40 ani în 9,83% cazuri, și numai la 19 pacienți (8,12%) boala s-a instalat după 70 ani. Prin evaluarea ICC conform claselor funcționale (CF) NYHA au fost stabilite CF II la 46 (20,60%) pacienți, CF III – la 145 (61,7%) și CF IV – la 44 (18,7%) pacienți. Pe parcursul ultimului an 44 (18,7%) subiecți au avut nevoie de spitalizare și 44 (18,8%) subiecți au raportat despre modificări de greutate corporală.

La evaluarea antecedentelor am depistat că pe parcursul vieții 29 (13,1%) subiecți au suportat AVC, 97 (41,6%) pacienți au suportat infarct miocardic (IM), iar moartea subită la rude a fost descrisă doar de către 1 pacient. Dintre patologiile concomitente am identificat hipertensiunea arterială (HTA) în 84,3% cazuri, fibrilația atrială (FiA) – în 55,1%, diabet zaharat (DZ) – în 28,1%, cardiopatia ischemică (CPI) – în 79,4% și valvulopatia reumatică – în 6,7% cazuri. Conform datelor despre ocupație: 17% erau angajați, 6,8% – în incapacitate de muncă (documentat), 56,1% – pensionari și 20% – neangajați.

Am continuat cercetarea prin analiza retrospectivă a ratei afectării funcției renale la acești pacienți, aceasta fiind evaluată prin prisma următorilor parametri: proteinuria, nivelul creatininei serice sau RFG. Clearance-ul creatininei este un parametru mai stabil și reprezentativ pentru afectarea funcției renale, majoritatea studiilor clinice și conferințelor de consens recomandând nivelul 60 ml/min/1,73m² ca valoare de delimitare [70; 2] [11]. Astfel, am decis utilizarea a doua 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±1,1 ml/min/1,73 m² și la 65 (27,7%) pacienți a fost înregistrată RFG CKD-EPI diminuată – 45,8±1,53 ml/min/1,73 m² (p<0,001). La evaluarea RFG prin ecuația MDRD, 165 (70,2%) pacienți au avut valori normale sau crescute (RFG <60 ml/min/1,73 m²) cu o medie de 85,03 ml/min/1,73 m² per grup, pe când în 70 (29,8%) cazuri rata filtrării glomerulare a fost diminuată (<60 ml/min/1,73 m²) cu o medie de 46,26±1,43 ml/min/1,73 m² (p<0,001) în grup. Astfel, observăm, precum 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 [33], am divizat eșantionul pe baza RFG estimate prin ecuația CKD-EPI. Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul 3.3.

Tabelul 3.3. Caracteristica generală a variabilelor afectării renale în ICC

	SCR	Fără SCR	IÎ 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 m²	45,8±1,53***	86,05±1,11	(-44,25)-(-36,24)
RFG_m, ml/min/1,73 m²	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 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 BCR de 58,86±1,39 ani ($p<0,001$) comparativ cu restul pacienților din lot, 11,4±0,80 ani și 52,74±0,92 ani, respectiv. Conform datelor 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 ≥ 60 ml/min/1,73 m² și un nivel mediu de 0,09±0,011 g/24h ($p<0,05$). Nu a existat corelație statistic semnificativă al nivelului proteinuriei și RFG CKD-EPI ($r=0,029$), însă a existat o corelație moderată, inversă cu FEVS ($r=0,434$); de asemenea o corelație ușoară, inversă, a existat în raport cu vârsta la includerea în cercetare ($r=0,27$); au mai existat corelații ușoare, directe, cu gradul ICC conform CF NYHA ($r=0,21$), cu statutul de fumător ($r=0,28$) și sexul masculin ($r=0,23$; $p<0,01$).

Tabelul 3.4. Distribuția pacienților cu ICC conform stadiilor BCR și proteinuriei, clasificarea KDIGO 2012

Clasificare BCR	Nr. total, absolut (%)	ICC, CF NYHA			Distribuție pe sexe, nr. abs.	
		II	III	IV	B	F
	235					
G1A1	27 (11,5%)	4	21	2	18	9
G1A2	24 (10,2%)	4	17	3	19	5
G1A3	3 (1,3%)	0	2	1	1	2
G2A1	50 (21,3%)	10	31	9	29	21
G2A2	52 (22,1%)	11	31	10	37	15
G2A3	9 (3,8%)	2	5	2	8	1
G3aA1	13 (5,5%)	6	7	0	7	6
G3aA2	26 (11,1%)	6	13	7	13	13
G3aA3	6 (2,6%)	0	3	3	5	1
G3bA1	8 (3,4%)	0	7	1	2	6
G3bA2	9 (3,8%)	2	6	1	4	5
G3bA3	1 (0,4%)	0	0	1	0	1
G4A1	3 (1,3%)	1	1	1	1	2
G4A2	4 (2,1%)	1	1	2	0	4
G4A3	1 (0,4%)	0	0	1	0	1
Chi-patrat	17,19					
Semnificație statistică	p=0,07					

Datele din tabelul 3.4 redau distribuția pacienților în funcție de gradul afectării renale și cardiace. În rezultatul evaluării parametrilor renali, pacienții au fost divizați în 5 grupuri în funcție de RFG CKD-EPI conform stadiilor BCR recomandate de clasificarea KDOQI (G1 >90 ml/min/1,73 m²; G2 între 60-89 ml/min/1,73 m²; G3a între 45-59 ml/min/1,73 m²; G3b între 30-44 ml/min/1,73 m²; G4 între 15-29 ml/min/1,73 m²; G5 <15 ml/min/1,73 m²) și în funcție de

nivelul albuminuriei (A1 <30 mg/g; A2 între 30-300 mg/g; A3 >300 mg/g). După grupare, notăm o rată crescută pentru stadiile G2A1 și G2A2, 50 (21,3%) și 52 (22,1%) pacienți, respectiv; frecvențe moderate pentru stadiile G1A1 și G1A2, 27 (11,5%) și 24 (10,2%) pacienți, respectiv, ce corespund stadiilor BCR I-II KDOQI, dar și pentru stadiul G3aA2 – 26 (11,1%) pacienți. O prevalență mai scăzută a fost înregistrată pentru formele mai severe de afectare renală, respectiv, în stadiile: G3aA1 – 13 (5,5%) pacienți; G3aA3 – 6 (2,6%); G3bA1 – 8 (3,4%); G3bA2 – 9 (3,8%); G3bA3 – 1 (0,4%); G4A1 – 3 (1,3%); G4A2 – 4 (2,1%) și în G4A3 – 1 (0,4%) pacient; ce corespund stadiilor BCR 3-4 KDOQI, dar și pentru formele cu RFG păstrată sau majorată dar cu nivel crescut al proteinuriei: G1A3 – 3 (1,3%) pacienți și G2A3 – 9 (3,8%) pacienți (Chi-patrat -17,19; $p=0,07$). Date similare au fost obținute și de McCullough în proiectul KEEP (Kidney Early Evaluation Program) care a descris rata afectării renale în 30% [152]. Rezultate apropiate au fost obținute de Tan și echipa sa, care au relatat o prevalență de 20% a afectării renale la o cohortă de pacienți cu FEVS preponderent scăzută (FEVS <40% în peste 78% cazuri) și vârsta medie de 61,6 ani [153]. Prevalențe crescute au fost descrise și de către Campbell și Bhatia care au apreciat rata estimativă a filtrării glomerulare <60 ml/min/1,73 m² în 45% cazuri, ei însă, au studiat pacienții cu ICC congestivă [51; 7]. O prevalență mai înaltă a fost obținută de către Lofman, care la analiza unei cohorte de 47716 pacienți din Registrul Suedez de ICC a obținut o rată de 51% a RFG <60 ml/min/1,73 m² și de 11% a RFG <30 ml/min/1,73 m² [154]. Pe de altă parte, Forman (studiu a 1102 pacienți) a raportat afectarea funcției renale la peste 50%, și numai în 9% cazuri RFG a fost sub 60 ml/min/1,73 m² [155]. La distribuția pe sexe se observă o prevalență crescută a formelor ușoare de BCR G1-G2 în rândul bărbaților (61,7%), formele cu afectare renală avansată fiind mai prevalente însă în rândul femeilor (53,8%). S-a determinat o corelație medie, statistic semnificativă între sexul feminin și agravarea funcției renale ($r=0,31$; $p<0,05$).

Ulterior, ne-am propus evaluarea distribuției pacienților cu diferite grade de afectare renală în dependență de gravitatea afectării cardiace, CF II-IV NYHA. În formele cu modificări renale ușoare G1-G2 a predominat ICC CF III, distribuția pacienților în CF II și IV a fost similară. În formele cu afectare renală importantă G3-G5 de asemeni a predominat ICC CF III, iar pentru CF II și IV NYHA nu au fost observate legități de distribuție.

Analiza rezultatelor examenului ecocardiografic (EcoCG) constituie unul dintre reperele de diagnostic al afectării cardiace și servește drept criteriu al evoluției și severității ICC. În studiul nostru au fost evaluate un număr de 235 de examinări EcoCG. În rezultatul analizei, dacă

ne referim la indicele FEVS al pacienților incluși în studiu, a fost constatat un nivel ușor mai crescut la pacienții cu afectare renală ($42,2 \pm 0,65\%$) comparativ cu $40,98 \pm 0,54\%$ ($p > 0,05$) la cei fără scăderea RFG. Pentru a confirma impactul FEVS scăzute asupra apariției SCR am continuat cercetarea prin stratificarea pacienților în funcție de nivelul FEVS conform definiției ICC: cu FE intermediară (ICC-FEi) și redusă (ICC-FEr). Am identificat 156 subiecți cu ICC-FEi (FEVS 40-49%) și 79 subiecți cu ICC-FEr (FEVS $<40\%$).

Pacienții cu ICC-FEi (FEVS 40-49%) au avut vârsta medie de 67,67 ani, 54,5% dintre ei fiind bărbați, iar durata patologiei CV fiind de 12,15 ani. RFG calculată la ei prin formula CKD-EPI a fost de $72,53 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, afectarea renală RFGe $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ a fost înregistrată în 30,77% cazuri ($p < 0,05$). RFG calculată prin formula MDRD a fost de $72,391 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, afectarea renală moderată cu RFGe $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ a fost înregistrată în 32,05% cazuri. Nivelul mediu al proteinuriei a fost de $0,08 \text{ g/24h}$. Rata proteinuriei a fost de 62,3% la pacienții cu FEVS intermediară și RFG $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, și de 59,39% la cei cu RFG $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Pacienții cu ICC-FEr (FEVS $<40\%$) au avut vârsta medie de 63,76 ani, 74,7% dintre ei fiind bărbați, iar durata patologiei CV fiind de 10,97 ani. RFG calculată prin formula CKD_{epi} a fost de $79,62 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, RFG scăzută a fost înregistrată în 21,51% cazuri ($p < 0,05$). RFG estimată prin ecuația MDRD a fost în mediu de $79,95 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, rata afectării renale diagnosticate prin această formulă fiind de 25,31% cazuri. Nivelul mediu al proteinuriei – $0,15 \text{ g/24h}$. Rata proteinuriei a fost de 69,35% la pacienții cu FEVS diminuată și RFG în limitele normei sau ușor crescută, și de 88,23% la cei cu RFGe $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (Figura. 3.2).

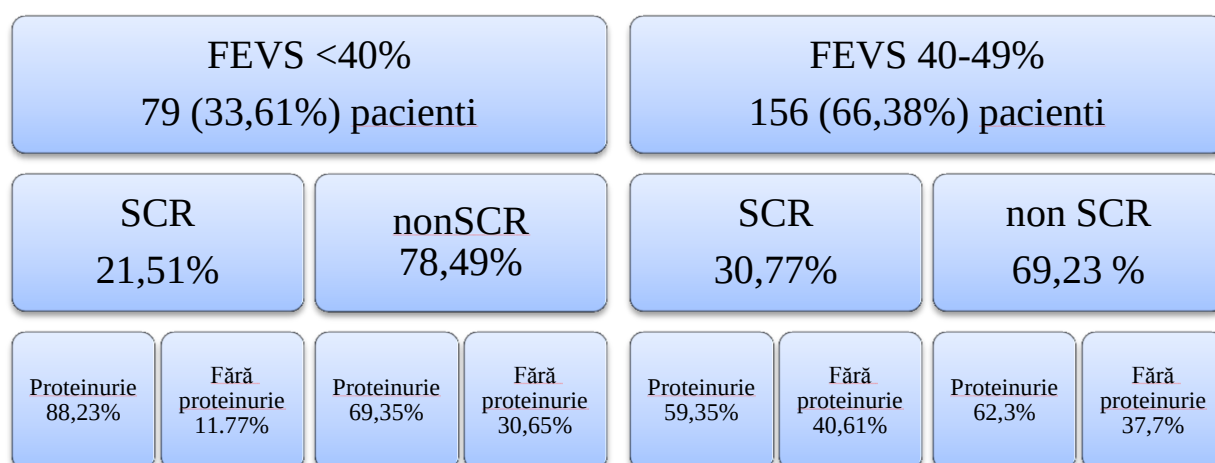


Figura 3.2. Distribuția pacienților cu ICC conform FEVS (%).

(Chi-patrat 404,69; $p < 0.0001$)

În continuarea studiului, am fost interesați să corelăm gradul ICC și nivelul FEVS cu gradul afectării renale și să apreciem valoarea diagnostică a acestor parametri în cadrul dezvoltării SCR. Rezultatele analizei corelative sunt prezentate în figura 3.3.

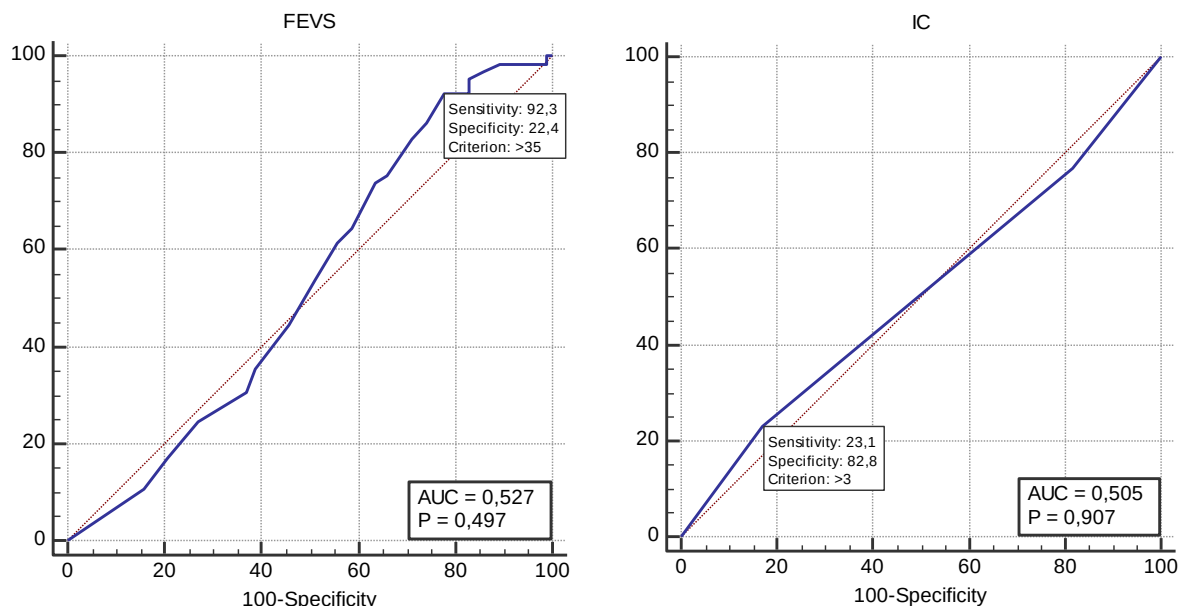


Figura 3.3 Curbele ROC pentru FEVS și ICC în diagnosticul SCR

Nu au fost constatate corelații importante între gravitatea ICC și gradul afectării renale ($r=0,21$; $p>0,05$). Pentru CF a ICC am obținut o sensibilitate de 23,1% și specificitate de 82,8% pentru criteriul optim al CF IV NYHA ($p>0,05$). Pentru FEVS am obținut o sensibilitate de 92,31% și specificitate de 22,35% (criteriul >35 , $p>0,05$). AUC (aria sub curbă) este măsura performanței unui test. Pentru o performanță rezonabilă, un test trebuie să aibă un AUC peste 0,5. În studiul nostru am obținut un AUC de 0,505 pentru ICC și de 0,527 pentru FEVS, reprezentat grafic prin diagonalele secundare obținute, dovedind faptul că nivelul FEVS și CF a ICC sunt teste aleatorii în diagnosticul SCR.

Așadar, deși în baza datelor studiului retrospectiv am reușit să creăm o imagine de ansamblu asupra afectării cardiorenale în comunitate, ne-am propus suplimentar să studiem dimensiunea implicării renale la pacienții cu ICC prin prisma manifestărilor clinice și paraclinice în conexiune cu influența acestora asupra calității vieții pacienților, prognosticului și relației lor cu alte manifestări din cadrul ICC.

3.2 Evaluarea factorilor de risc și predictorilor clinico-evolutivi la pacienții cu 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 [138; 154; 156;

157]. Savanții menționează faptul precum că, mai probabil, în cazul respectiv ar exista un fundal multifactorial. Au mai fost observate corelații importante între prezența SCR și nivelul creatininei, prezența DZ, valorile majorate ale tensiunii arteriale sistolice (TAS) [158], edemul pulmonar/raluri, tahicardia, sexul masculin [159], prezența fibrilației atriale (FiA), angiopatia periferică [160], albuminuria [43].

Am continuat cercetarea prin analiza comparativa a doua loturi de pacienți cu ICC și FEVS intermediara sau redusă. În lotul cu SCR au fost incluși 83 de pacienți. Grupul de control l-au reprezentat 87 de persoane cu ICC fără SCR (tabelul 3.5).

Tabelul 3.5. Caracteristica generală a pacienților incluși în cercetarea prospectivă

	SCR 2	Fără SCR
Parametrii evaluați	Numărul absolut, %	Numărul absolut, %
Pacienți cu ICC	83	87
Sex		
• feminin	40 (48,2%)*	27 (31,0%)
• masculin	43 (51,8%)*	60 (69,0%)
Mediul de reședință:		
• Rural	23 (27,7%)	23 (26,4%)
• Urban	60 (72,3%)	64 (73,6%)

Notă: *p< 0,05 vs. lotul de control

Analiza datelor din tabel denotă faptul că în studiu au predominat bărbații, atât în lotul cu SCR (51,8%), cât și în lotul fără afectare renală (69,9%), distribuția fiind similară celei din studiul retrospectiv (coeficient de corelație Pearson $r=0,28$, $p<0,01$). În ambele loturi au predominat persoane din mediul de reședință urban – 72,3% și 73,6%, respectiv.

Am fost motivați să urmărim distribuirea pacienților conform sexului, aspect puțin studiat în literatură. În studiul nostru am constatat faptul precum că SCR a fost prezent în 48,2% la femei și în 51,8% la bărbați, rezultat statistic semnificativ ($p<0,001$). Am continuat analiza frecvenței SCR la ambele sexe în funcție de gradul de severitate al SCR. Astfel, în SCR cu RFG între 30-60 ml/min numărul pacienților de sex masculin a fost de 41 (58,57%), iar în cazul SCR cu RFG <30ml/min au predominat femeile – 11 (84,62%) la număr (coeficient de corelație Pearson $r=0,28$; $p<0,01$).

Lofman a examinat pacienții din Registrul suedez de ICC (Sweade HF) în perioada 2000-2013 și a observat o prevalență scăzută între femei: 27% pentru RFG ≥ 90 ml/min; 35% pentru RFG în limitele 60-89 ml/min; 44% pentru RFG între 30-59 ml/min și 42% pentru RFG <15 ml/min. În lotul cu RFG între 15-29 ml/min s-a înregistrat o distribuție simetrică de 50% [154]. Studiul CHART a investigat o populație de 920 subiecți cu ICC și FEVS $\leq 50\%$, relatând o

prevalență crescută a SCR la bărbați: 69,4% pentru RFG ≥ 60 ml/min; 60,5% pentru RFG între 30-59 ml/min; și 53,1% pentru RFG < 30 ml/min [138]. Kumar, de asemenea a observat o prevalență crescută a tuturor tipurilor de SCR în rândul bărbaților [161].

Astfel, deși la includerea în studiu au predominat bărbații (60,06%), comparativ cu studiul CHART în care ponderea bărbaților a fost de 65%, rezultatele obținute sunt similare cu cele descrise în literatură, dar și cu cele obținute în studiul retrospectiv, afectarea renală ușoară-moderată, stadiul BCR G1-G2-G3, a înregistrat o prevalență crescută în rândul bărbaților, afectarea renală avansată însă fiind mai frecventă în rândul femeilor.

Ulterior, am examinat lotul complex prin prisma caracteristicilor de instalare a ICC, prezentate în tabelul 3.6.

Tabelul 3.6. Caracteristica generală a variabilelor ICC

	SCR 2	Fără SCR
Parametrii evaluați	Valoarea medie $\pm$ SEM	Valoarea medie $\pm$ SEM
Vârsta la momentul cercetării, ani	68,33 $\pm$ 1,06***	62,09 $\pm$ 0,96
Durata medie a maladiei, ani	17,42 $\pm$ 1,58**	12,39 $\pm$ 1,01

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

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 $17,42 \pm 1,58$ 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 $12,39 \pm 1.01$ 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.

În continuare, am repartizat pacienții pe vârste în conformitate cu momentul includerii în studiu. Datele din figura 3.4 reprezintă distribuția pe vârste a pacienților în loturi. Se observă rata crescută a SCR la pacienți cu vârsta de peste 60 ani ($p < 0,001$).

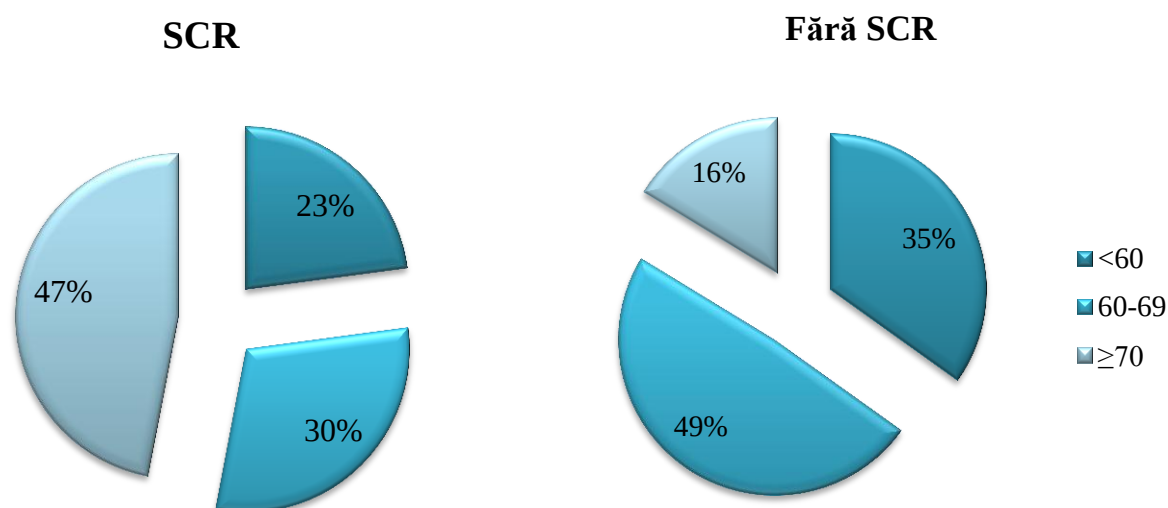


Fig. 3.4. Categoriile de vârstă ale pacienților cu SCR, conform includerii în studiu (%) (p<0.001).

Așadar, analiza caracteristicii generale a 170 pacienți cu ICC, incluși în studiu, a relevat predominarea bărbaților, vârsta medie fiind de 65,14 ani. Odată cu avansarea în vârstă și creșterea duratei afecțiunilor CV crește și rata SCR tip 2. Am continuat cercetarea prin analiza patologiilor CV preexistente, constatându-se că 97,6% dintre subiecții lotului de studiu și 96,6% ai lotului de control aveau anamnezic de patologie CV (documentată). Afectarea CV prezentă sau preexistentă, deși obligatorie pentru dezvoltarea SCR tip 2 (specificitate – 98,48%), nu are rol în identificarea sau suspectarea pacienților cu risc crescut de dezvoltare a afectării renale (sensibilitate – 2,44%). La examinarea curbei ROC se observă o valoare diagnostică similară atât pentru cazuri cât și pentru grupul de control, aria sub curba ROC (AUC) fiind de 0,505 (z statistic= 0,4; P=0,6 pentru aria 0,5). Durata patologiei CV a fost în mediu de 17,63±1,58 ani (r=0,18; 95% ÎÎ 10,59-15,50, p<0,001) la pacienții cu SCR și 12,39±1,01 ani pentru pacienții fără SCR (95% ÎÎ 10,38-14,4, p<0,001). Vârsta la momentul instalării BCV a pacienților din lotul de studiu avea o medie de 50,90±1,57 ani (p<0,001). Pacienții fără SCR au avut o vârstă medie de 49,07±1,09 ani (p<0,001) la debutul BCV cu risc relativ al BCV cunoscute pentru apariția SCR (RR=1,23, 95%; ÎÎ 0,3-3,63; p>0,05). Nu a fost apreciată o legătură statistic semnificativă dintre prezența SCR și BCV cunoscută (r=0,05; p>0,05), însă a existat o corelație ușoară, inversă, dintre durata BCV și prezența SCR (r=0,21; p<0,01).

Ulterior, am analizat distribuția patologiilor cardiace în loturi și rolul lor în dezvoltarea SCR.

Tabelul 3.7. Distribuția BCV conform datelor anamnestice

Anamestic BCV	SCR	NonSCR
HTA, Nr. (%)	68 (84,0%)	66 (75,9%)
Cardiopatia ischemică, Nr. (%)	71 (85,54%)**	63 (72,4%)
FiA, Nr. (%)	39 (46,99%)*	56 (64,37%)
Valvulopatia reumatică, Nr. (%)	6 (7,2%)	9 (10,3%)
Moartea subită la rude, Nr. (%)	6(7,2%)	5(5,7%)

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

Datele studiului prezentate în tabelul 3.7 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). Rata HTA raportată de Lofman a fost de 36% pentru RFG >90 ml/min/1,73m², 45% pentru RFG între 60-89 ml/min/1,73m²; 52% pentru RFG între 30-59 ml/min/1,73m² și 57% pentru RFG <30 ml/min/1,73m². Rata scăzută a HTA poate fi explicată prin rata crescută a patologiei CV de novo (de la 20 la 55%) [154]. Date similare au fost raportate și de către Shiba, care descrie o rată de 45,5% pentru RFG între 60-89 ml/min/1,73m²; 48,3% pentru RFG de 64,1 ml/min/1,73m² și 57% pentru RFG <30 ml/min/1,73m² [138]. Se constată creșterea ratei HTA odată cu afectarea renală și predominarea valorilor tensionale înalte, în cazul HTA gr. III, în ambele loturi. 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, 95%; ÎI 0,84-2,09, p>0,05), testul exact de probabilitate Fisher fiind de 0,15.

Studiile existente descriu rate înalte ale CPI la pacienți cu ICC. Analizând datele registrului OPTIMIZE-HF, Kociol a obținut rata ICC ischemice fără infarct miocardic (IM) de 25,1% la pacienții cu nivelul creatininei plasmatice <0,3 mg/dl și de 27,1% în cazurile cu creatininemia >0,3 mg/dl [162]. La analiza ICC ischemice cu IM a obținut o rată de 23,0% la pacienți cu nivelul creatininei plasmatice <0,3 mg/dl și de 21,8% în cazurile cu creatininemia >0,3 mg/dl. Date similare au fost descrise de Lofman care a raportat rata ICC de origine ischemică în 33% pentru pacienții cu RFG >90 ml/min/1,73m²; 41% pentru RFG între 60-89 ml/min/1,73m²; 50% pentru RFG între 30-59 ml/min/1,73m² și 56% pentru RFG <30ml/min/1,73m² [154]. În studiul nostru, am observat o rată de 85,54% a CPI în lotul cu SCR și de 72,4% în lotul de control (p<0.01). Am stratificat ulterior pacienții cu angor pectoral în

funcție de CF. Din tabelul 3.8. se observă predominarea angorului pectoral 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 al CPI pentru SCR (RR=1,46, 95%; ÎI 0,94-2,3, $p > 0,05$).

Tabelul 3.8. Stratificarea patologiilor CV preexistente

Patologia CV	Stratificare	SCR	Fără SCR
HTA	Gr. II	44,93%***	41,94%
	Gr. III	55,07%***	58,06%
Angor pectoral	CF II	5,6%**	12,69%
	CF III	47,89%**	53,97%
	CF IV	46,48%**	33,33%

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

Am continuat cercetarea cu analiza fibrilației atriale (FiA) care 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 al CPI pentru SCR (RR=0,69, 95%; ÎI 0,51-0,95, $p < 0,05$), testul de probabilitate Fisher fiind de 0,5. Studiile existente descriu rata FiA în 39,3% la pacienții cu funcție renală păstrată și între 45,3%-47,1% la cei cu RFG diminuată [138]. Kociol la evaluarea a 20063 subiecți spitalizați pentru IC a depistat aritmii atriale la 6,194 (37,6%) subiecți cu nivelul creatininei plasmatice $< 0,3$ mg/dl și la 1,169 (32,6%) cazuri cu creatininemia $> 0,3$ mg/dl [162].

Impactul valvulopatiilor, atât al celor congenitale, cât și al celor reumatismale, este bine cunoscut în evoluția ICC. Dat fiind faptul că nu există criterii unanim acceptate, cu excepția criteriului cronologic, pentru diferențierea SCR tip 2 de SCR tip 4, prezența patologiei valvulare ne oferă posibilitatea identificării celui mai sigur și “pur” diagnostic de SCR tip 2. Mulți cercetători consideră ca cele mai exacte date despre evoluția SCR tip 2 pot fi obținute la pacienții tineri sau copii cu valvulopatie. Un grup de cercetători chinezi au studiat o cohortă de 349 subiecți cu boală valvulară semnificativă la care rata BCR cu stadiul ≥ 3 a fost de 25%, fiind asociat cu prognostic nefavorabil [163]. Datele Registrului suedez de ICC descriu prezența valvulopatiilor între 14-19% cazuri la RFG > 60 mm/min/m² și între 19-23% cazuri la RFG < 60 ml/min/1,73m² [154]. În studiul nostru valvulopatia reumatică a fost prezentă în 7,2% cazuri din lotul de studiu și în 10,3% cazuri din lotul de control. Nu a fost apreciată o corelație între prezența valvulopatiilor și apariția SCR ($r = 0,1$; $p > 0,05$), existând un risc relativ al valvulopatiilor pentru SCR (RR=0,81, 95%; ÎI 0,42-1,53, $p > 0,05$), testul de probabilitate Fisher fiind de 0,27.

Am fost interesați să examinăm antecedentele eredocolaterale. Pentru a evita confuziile de raportare, am decis să apreciem rata morții subite la rude de gradul I. Am obținut o rată de 7,2% pentru subiecții care au dezvoltat afectare renală și 5,7% pentru ceilalți, fără corelație statistică ($r=0,03$; $p>0,05$).

Patologiile CV frecvent coexistă, de aceea ne-am propus să examinăm cauza ICC conform datelor proprii (fig. 3.5). În ambele loturi CPI a fost cauza determinantă a ICC: 68% – în lotul de studiu și 56% – în lotul de control; urmată de cardiopatia hipertensivă în 29% vs. 24%, respectiv. Cardiopatia reumaticală a determinat ICC în 11% cazuri și Cardiopatia postinflamatorie – în 6% cazuri din lotul de control.

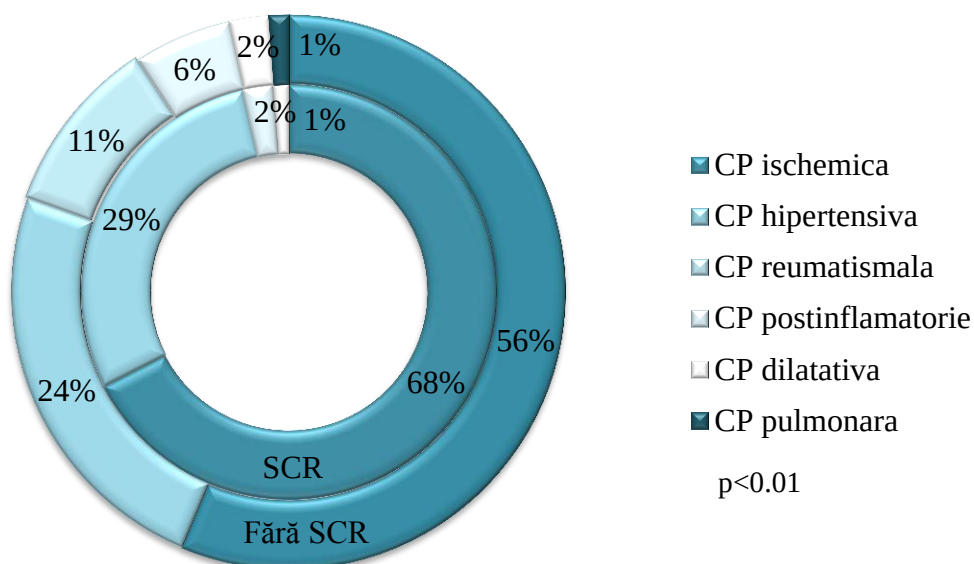


Figura 3.5. Etiologia ICC în loturile cercetate

SCR este o noțiune intens cercetată în ultimul timp, însă cu multe lacune în cunoașterea mai profundă a sindromului respectiv la ora actuală. Există un consens ce ne oferă recomandări de definiție, diagnostic și stratificare a tipurilor de SCR. Conform datelor consensului respectiv [1], conceptul SCR este o noțiune „dinamică”, pe parcursul evoluției SCR acut poate trece în SCR cronic și vice-versa. Pentru a evalua rolul patologiei CV acute am examinat prezența infarctului miocardic acut (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. Aceiași tendință, deși cu rate mai mici, se observă din analiza Registrului Suedez de ICC care a descris anamnestical de IMA în 24% cazuri pentru RFG >90 ml/min/1,73m²; în 29% – pentru RFG între 60-89 ml/min/1,73m²; în 37% cazuri pentru RFG între 30-59 ml/min/1,73m²; în 41% – pentru RFG între 15-29 ml/min/1,73m² și la 37% cazuri

pentru RFG <15 ml/min/1,73m² [154]. Date divergente au fost obținute și la examinarea registrului OPTIMIZE–HF unde rata IMA a fost mai redusă la pacienții cu afectare renală, 21,8% vs. 23,0%, respectiv [162]. La pacienții cu SCR IMA a survenit în mediu cu $8,45 \pm 1,56$ ani ($p < 0,001$) până la includerea în studiu, și cu circa $8,09 \pm 1,65$ ani ($p < 0,05$) – în lotul de control. Am examinat influența pe care o poate avea IMA în antecedente în cadrul diagnosticului SCR prin evaluarea corelației și riscului relativ. Nu s-a observat o legătură semnificativă între prezența IMA și SCR ($r=0,16$, $p < 0,05$), riscul relativ RR fiind 1,3 ($p < 0,05$), iar testul de probabilitate Fisher fiind de 0,1.

Printre 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 ($p > 0,05$). Aceiași tendință, deși cu rate mai mici, se observă din analiza Registrului Suedez de ICC care a descris anamnestical de AVC în 7% pentru RFG >90 ml/min/1,73m²; în 12% RFG a fost între 60-89 ml/min/1,73m²; în 15% cazuri – pentru RFG între 30-59 ml/min/1,73m²; în 17% pentru RFG între 15-29 ml/min/1,73m² și la 19% cazuri pentru RFG <15 ml/min/1,73m² [154]. Astfel, am fost interesați să apreciem riscul relativ al AVC pe parcursul vieții pentru SCR (RR=2,09, OR=2,36; $p < 0,05$). La determinarea corelației dintre SCR și prezența AVC nu a fost apreciată o legătură veridică ($r=0,14$; $p > 0,05$).

Studiile existente susțin că existența SCR este asociată cu creșterea ratei de respitalizare, creșterea morbidității și mortalității. Deci, pacienții cu SCR ar putea avea rata de spitalizare crescută la orice etapă, atât până la includerea în cercetare cât și după. Am continuat cercetarea prin evaluarea ratei de spitalizare în ultimul an: 74,7% dintre subiecții cu afectare renală și 62,1% dintre subiecții fără afectare renală au avut nevoie de spitalizare. Nu a existat o corelație între rata spitalizării și SCR ($r=0,14$, $p > 0,05$) Din numărul total al spitalizărilor, în 85,5% cazuri din lotul de studiu și în 80,0% cazuri din lotul de control spitalizarea a fost de cauză CV.

În Registrul Suedez de ICC rata spitalizării a avut valori similare, deși cu diferențe mai mari între grupuri: 61% la pacienți cu RFG între 60-89 ml/min/1,73m²; 70% pentru RFG între 30-59 ml/min/1,73m²; 83% pentru RFG între 15-29 ml/min/1,73m² [154]. În ceea ce privește tabagismul, rezultatele studiilor sunt contradictorii. În studiul său, Lofman [154] a confirmat corelația inversă dintre tabagism și diminuarea filtrării glomerulare, rata fumătorilor fiind de 11-24% pentru pacienți cu RFG >60 ml/min/1,73m² și de 5-8% pentru RFG <60 ml/min/1,73m², însă rezultatele s-ar putea datora sistării fumatului din cauza dispneei și limitărilor fizice odată cu

progresia bolii. Trialul CORAL a demonstrat asocierea strânsă între tabagism și prognosticul cardiorenal, corelația a fost semnificativă în raport cu nivelul cistatinei C. Valoarea RFG și creatininei serice nu a fost diferită la fumători și non-fumători [164].

Oricum, nu există date la acest moment care ar descrie acțiunea tabagismului asupra SCR tip 2. Ne-am propus să urmărim existența corelației dintre tabagism și SCR în lotul de bază. Astfel, în lotul de studiu au fost 4,8% pacienți fumători activi și 12,6% în lotul de control, fără diferențe statistic concludente ($p > 0,05$). Nu a fost depistată o corelație între statutul de fumător activ și prezența SCR ($r = 0,08$, $p > 0,05$). Studiul dat a arătat că tabagismul nu este un FR pentru SCR (RR=0,5, 95%; ÎI 0,22-1,23, $p > 0,05$). Pentru identificarea FR ce ar putea fi implicați în apariția SCR am continuat investigarea FR generali. Consumul de alcool a fost depistat în 2,4% cazuri din lotul studiat și în 6,9% cazuri din lotul de control, fără corelare statistică ($r = 0,11$; $p > 0,05$) (tabelul 3.9). Stresul psihoemoțional a fost prezent în 95,2% cazuri din lotul studiat și în 83,9% cazuri din lotul de control. Stresul psihoemoțional a fost mai frecvent la pacienții cu SCR (70,9% vs. 58,9%). În ambele loturi a predominat stresul de intensitate medie (65,0% vs. 60,3%) și intens (10,0% vs. 8,2%), cu valori ușor mai majorate în lotul cu afectare renală. Corelare semnificativ statistică nu a fost depistată.

Tabelul 3.9. Analiza factorilor de risc generali

Factor studiat	Caracteristica	SCR, nr. (%)	Control, nr. (%)
Consum alcool		2 (2,4%)	6 (6,9%)
Stres		79 (95,2%)*	73 (83,9%)
Frecvența stres	zilnic	56 (70,9%)	43 (58,9%)
	ocazional	23 (29,1%)	30 (41,1%)
Intensitate stres	minor	19 (23,8%)	17 (23,3%)
	mediu	51 (65,0%)	44 (60,3%)
	intens	8 (10,0%)	6 (8,2%)
	foarte intens	1 (1,3%)	6 (8,2%)
Efort fizic		31 (37,3%)	40 (46,0%)
Frecvența efort	zilnic	28 (90,3%)	30 (75,0%)
	săptămânal	3 (9,7%)	10 (25,0%)
Intensitate efort	minor	16 (50,0%)	11 (28,2%)
	mediu	16 (50,0%)	27 (69,2%)
	intens	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	foarte intens	0 (0,0%)	1 (2,6%)
Dieta	hipocaloric	31 (37,3%)*	12 (13,8%)
	normocaloric	20 (24,1%)*	50 (57,5%)
	hipercaloric	33 (38,6%)*	25 (28,7%)

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

Efortul fizic a fost prezent în 37,3% cazuri din lotul studiat și în 46,0% cazuri din lotul de control, fără corelare semnificativ statistică. Efortul fizic zilnic au raportat la 90,3% dintre pacienții cu SCR vs. 75,0% la cei fără afectare renală. În lotul de studiu a predominat efortul de intensitate minoră (50,0% vs. 28,2%) și medie (50,0% vs. 69,2%). Efort fizic intens și foarte intens a fost practic absent.

Am continuat cercetarea prin evaluarea stării de nutriție și parametrilor antropometrici. Din datele prezentate în tabelul 3.9 putem observa că în lotul de control regimul alimentar era mai echilibrat, dieta hipocalorică a fost descrisă în 13,8% vs. 37,3% cazuri; dieta normocalorică în 57,5% vs. 24,1% cazuri și dieta hipercalorică în 28,7% vs. 38,6% cazuri ($r=0,09$, $p>0,05$).

Am calculat valoarea IMC în momentul examinării prin aprecierea înălțimii și masei corporale a pacientului examinat. Am repartizat rezultatele IMC, conform recomandărilor OMS (2006), și am analizat separat pentru lotul nostru masa corporală normală ($IMC \leq 25 \text{ kg/m}^2$), supraponderalitatea ($IMC 25-30 \text{ kg/m}^2$) și obezitatea ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) (Figura 3.6).

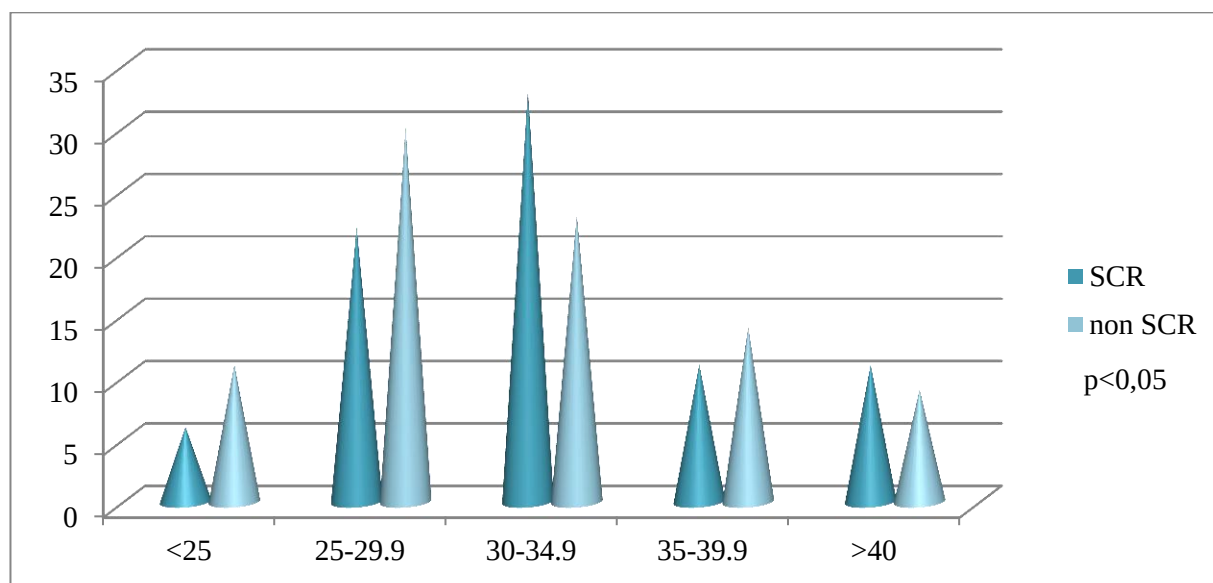


Figura 3.6. Distribuția indicelui masei corporale în lotul de studiu

Din figură rezidă că valoarea IMC sub 25 kg/m^2 a fost apreciată la 7,23% dintre pacienți cu SCR și la 12,64% pacienți fără SCR. Ulterior, am depistat că 26,51% dintre cei cu SCR și 34,48% dintre cei fără SCR erau supraponderali. Obezitatea ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) 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 $31,74 \pm 0,76 \text{ kg/m}^2$ în lotul fără SCR și $32,64 \pm 0,66 \text{ kg/m}^2$ la pacienți cu SCR ($p>0,05$). În studiul dat nu s-a depistat o corelare statistic semnificativă dintre SCR și valoarea IMC, la fel, IMC nu constituie un FR important pentru dezvoltarea SCR ($RR=1,26$,

95%; Î 1,01-1,58, $p < 0,05$). Majoritatea studiilor nu au studiat obezitatea ca FR pentru SCR, însă au analizat valoarea IMC în caracteristica generală a loturilor. Datele studiului sunt similare cu cele descrise în literatură, după ajustarea conform ratei obezității în populația generală. Datele Registrului Suedez de IC descriu IMC cu valori de 27 kg/m^2 la subiecții fără SCR și 26 kg/m^2 la cei cu SCR [154]. Valori diminuate în lotul cu afectare renală au fost raportate și de studiul CHART: $23,9 \pm 3,7 \text{ kg/m}^2$ pentru RFG $\geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ și $22,1 \pm 3,5 \text{ kg/m}^2$ pentru RFG $30-59 \text{ ml/min/1,73m}^2$ [138].

Apoi, am fost interesați să examinăm modificările ponderale pe parcursul ultimului an. Datele tabelului 3.10 relevă că modificările ponderale în grupul pacienților cu SCR nu au fost semnificativ diferite de cele ale lotului fără SCR. În lotul cu SCR, 45,8% vs. 43,7% subiecți au avut greutatea corporală nemodificată; 44,6% vs. 46,0% au notat scădere în greutate și doar 9,6% vs. 10,3% au descris adaos ponderal ($p < 0,05$).

Tabelul 3.10. Modificările ponderale pe durata ultimului an ($p < 0,05$)

Modificări ale greutății corporale	SCR, nr. (%)	Fără SCR, nr. (%)
Nemodificat	38 (45,8%)	38 (43,7%)
Scădere	37 (44,6%)	40 (46,0%)
Adaos	8 (9,6%)	9 (10,3%)

Valoarea medie a variației ponderale a constituit $1,64 \pm 0,07 \text{ kg}$ (95%; Î 1,49-1,78) în lotul cu SCR și $1,67 \pm 0,07 \text{ kg}$ (95%; Î 1,51-1,82) pentru cei fără SCR ($p < 0,05$). Nu a existat corelație semnificativă nici cu direcția modificării, nici cu valoarea ei.

Ulterior, am analizat valorile circumferinței abdominale (CA) în funcție de gradul de afectare renală. CA majorată conform definiției IDF pentru sindromul metabolic (femei $> 80 \text{ cm}$, bărbați $> 94 \text{ cm}$) a fost înregistrată în 58 (87,9%) cazuri dintre pacienții fără SCR și în 75 (90,4%) cazuri dintre pacienții cu SCR ($p < 0,05$). În grupul pacienților cu SCR, CA a constituit $107,39 \pm 2,03 \text{ cm}$ cu intervale variaționale de la 68 la 148 cm. În grupul pacienților fără SCR, CA a constituit $105,62 \pm 1,89 \text{ cm}$ cu intervale variaționale de la 70 la 154 cm, fără diferențe statistic semnificative ($p > 0,05$). Deși valorile medii ale IMC și obezitatea abdominală sunt FR dovediți în ICC și BCV [165], în studiul dat nu s-a apreciat o corelație între SCR și CA ($r = 0,01$). Astfel, obezitatea centrală nu este FR pentru SCR tip 2.

Am continuat evaluarea indicilor antropometrici prin măsurarea pliului cutanat în regiunea anterosuperioară a crestei iliace. În grupul pacienților cu SCR, grosimea pliului cutanat a constituit $42,76 \pm 1,68 \text{ mm}$ cu intervale variaționale de la 12 la 80 cm. În grupul pacienților fără SCR, grosimea pliului cutanat a constituit $39,4 \pm 1,54 \text{ mm}$ cu aceleași intervale variaționale de la

12 la 80 cm ($p>0,05$). Nu există corelație importantă între grosimea pliului cutanat și SCR ($r=0,1$).

Am fost interesați să studiem rolul DZ în dezvoltarea și diagnosticul SCR. Este bine cunoscut rolul DZ atât ca FR CV cât și în dezvoltarea și progresia nefropatiei. Din definiția conferinței de consens [1], situația când o patologie preexistentă duce atât la afectare cardiacă cât și renală, se va considera SCR tip 5. Pe de altă parte rata obezității, sindromului metabolic și insulinorezistenței este destul de crescută la pacienți cu ICC fără DZ. Aceste comorbidități cresc riscul de DZ și alte tulburări ale metabolismului glicemic, astfel constituind un cerc vicios. Trialurile mari axate pe SCR în ICC nu au avut DZ ca criteriu de excludere [154; 138], astfel, am decis să examinăm „pacientul real” nu „pacientul ideal”.

Tabelul 3.11. Evaluarea hiperglicemiei și indicele DZ în lotul de studiu ($p>0.05$)

Parametrii evaluați	Specificare	Lotul de cercetare, SCR, nr. (%)	Lotul de control, fără SCR, nr. (%)
Hiperglicemie		49 (59,0%)	44 (50,6%)
DZ		44 (53,0%)	41 (47,1%)
Tratament DZ	Fără	8 (18,2%)	12 (29,3%)
	Fitoterapie	0 (0,0%)	3 (7,3%)
	Metformin	20 (45,5%)	11 (26,8%)
	Gliclazid	4 (9,1%)	2 (4,9%)
	Insulina	12 (27,3%)	13 (31,7%)
Antecedente familiale DZ		8 (9,6%)	7 (8,0%)

Conform datelor prezentate în tabelul 3.11, poate fi observată rata hiperglicemiei care are valori apropiate între grupuri: 50,6% în lotul de studiu și 57,6% în lotul de control. Nu s-au constatat corelații cu semnificație statistică între hiperglicemia de orice cauză și prezența SCR ($r=0,01$; $p<0,001$). 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 ($p>0,05$). Conform datelor din 2018 ale Societății Europene de Cardiologie, 30-40% dintre pacienții cu ICC, indiferent de FEVS, au DZ [166]. În studiul OPTIMIZE-HF rata DZ a fost 42% într-o cohortă de 43000 subiecți cu ICC și FE redusă, în afara divizării pe tipuri de DZ [167]. Datele Registrului Suedez de ICC au raportat rata DZ în 21% la pacienții cu funcția renală păstrată și în 26-36% la cei cu RFG diminuată [154]. Studiul CHART a descris DZ în 17,1% pentru pacienții cu ICC și RFG >60 ml/min/1,73m² și de 21,9%-28,1% pentru pacienți cu ICC și RFG <60 ml/min/1,73m² [138]. Durata medie a DZ a fost de $2,66\pm 0,19$ ani (95%; ÎI 2,14-3,06, $p<0,001$) pentru SCR și de $2,46\pm 0,2$ ani (95%; ÎI 2,26-3,06, $p<0,01$) pentru cei fără

SCR. Comparativ, în lotul retrospectiv durata DZ a fost mai îndelungată, de $5,69 \pm 0,97$ ani pentru lotul cu SCR și de $3,43 \pm 0,39$ ani în lipsa SCR. În lotul de studiu au predominat pacienții tratați cu Metformină (45,5% vs. 28,6%), în lotul fără afectare renală a fost crescută ponderea celor fără tratament (28,6% vs. 18,2%) sau cu tratament insulenic (34,3% vs. 27,3%). 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, 95% ÎI 0,7-1,49, $p > 0,05$); ceea ce poate fi explicat prin durata scurtă a DZ, conform datelor literaturii, în evoluția naturală a DZ, riscul de nefropatie fiind majorat după 5 ani. Bruno descrie apariția nefropatiei diabetice manifeste la o durată a DZ tip 2 de $11,8 \pm 7,8$ ani la subiecții cu normoalbuminurie și de $10,0 \pm 6,3$ ani la cei cu microalbuminurie [168].

Am continuat cercetarea prin analiza altor FR. Astfel, studiile existente s-au axat pe descrierea ratei HTA în SCR, preponderent ca indicator pentru caracterizarea populației incluse în studiu. Datele studiilor descriu rata crescută a HTA în loturile cu scăderea funcției renale, însă nu a fost suficient cercetate particularitățile ei. Am evaluat TA sistolică și diastolică în lotul de studiu. Valoarea medie a TAs a fost de $139,28 \pm 3,16$ mmHg ($p < 0,001$) pentru lotul de studiu și de $136,6 \pm 3,06$ mmHg pentru lotul de control ($p > 0,05$). Valoarea TAs 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 TAd a fost de $82,47 \pm 1,8$ mmHg pentru lotul de studiu și de $84,48 \pm 1,46$ mmHg pentru lotul de control, fără diferențe statistice semnificative între loturi ($p > 0,05$). Valoarea TAd 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%. Totodată, în lotul cercetat nu s-au constatat corelații cu semnificație statistică între valorile TAs și TAd și prezența SCR. Valorile TA în momentul internării nu au valoare diagnostică pentru SCR.

Ulterior, am analizat, de asemenea, și particularitățile clinice ale ICC pe parcursul ultimelor 4 săptămâni.

Conform datelor prezentate în tabelul 3.12, în lotul de studiu poate fi observată creșterea ratei durerilor precordiale în antecedente (98,8% vs. 95,4%), a edemelor (66,3% vs. 52,1%); a dificultăților de mers (92,8% vs. 89,7%); dificultăților în efectuarea treburilor casnice (83,1% vs. 77%); a dereglărilor de somn (67,5% vs. 50,6%); a dispneei (95,2% vs. 88,5%) și a dereglărilor de memorie (47,0% vs. 18,4%). În lotul de control a fost notată rata crescută a necesității de repaus (96,6% vs. 95,2%), a dificultăților de recreere și plimbări (93,1% vs. 91,6%) și ratei

fatigabilității (97,0% vs. 95,2%). Riscul relativ ușor crescut a fost obținut pentru durerile precordiale (RR=2,48; $p>0,05$), pentru dispnee (RR=1,77; $p>0,05$), și pentru dereglări de memorie (RR=1,85; $p<0,001$). S-a observat o corelație inversă, statistic semnificativă pentru dereglările de memorie și SCR ($r=0,251$, $p<0,01$).

Tabelul 3.12. Particularitățile clinice ale ICC pe parcursul ultimelor 4 săptămâni

	Lot studiu SCR	Lot control fără SCR	RR
Dureri precordiale anterior, nr. (%)	82 (98,8%)	83 (95,4%)	2,48
Dureri precordiale la internare, nr. (%)	63 (75,9%)	69 (79,3%)	0,91
Intensitatea durerii, $M\pm m$	5,82 $\pm$ 0,24	5,38 $\pm$ 0,17	
Edeme, nr. (%)	55 (66,3%)*	54 (62,1%)	1,1
Necesitate repaus, nr. (%)	78 (94,0%)	84 (96,6%)	0,67
Dificultăți la mers, nr. (%)	77 (92,8%)	78 (89,7%)	1,24
Dificultăți la treburi casnice, nr. (%)	69 (83,1%)	67 (77%)	1,23
Dereglări de somn, nr. (%)	56 (67,5%)*	44 (50,6%)	1,45
Dificultăți de recreere, nr. (%)	76 (91,6%)	81 (93,1%)	0,89
Fatigabilitate, nr. (%)	79 (95,2%)	84 (96,6%)	0,73
Dispnee, nr. (%)	79 (95,2%)	77 (88,5%)	1,77
Dereglări de memorie, nr. (%)	39 (47,0%)*	16 (18,4%)	1,85

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

Prin urmare, în rezultatul analizei selective și minuțioase 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 pentru durerile precordiale, IMC, antecedentele de AVC și IMA, dispneea și dereglările de memorie în ultimele 4 săptămâni.

În rezultat am identificat afectare renală la 27,7% dintre pacienții cu ICC incluși în studiul retrospectiv. Vârsta pacienților cu o rată mai mare de instalare a ICC a fost între 50 și 60 ani (37,71% din lotul general, media 53,69 ani). Pacienții cu SCR au avut vârsta medie mai avansată (72,05 ani) comparativ cu pacienții fără afectare renală, care au avut o vârstă medie de 64,15 ani ($p<0,001$) în studiul retrospectiv, și 68,35 vs. 62,09 ani – în studiul prospectiv ($p<0,001$). Vârsta la debutul BCRV a fost mai avansată în lotul de studiu – 58,86 vs. 52,74 ani ($p<0,001$) în lotul de control, studiul retrospectiv, și 50,9 vs. 49,07 ani ($p>0,05$) în studiul prospectiv. S-a înregistrat o durată a afecțiunilor CV mai îndelungată la pacienții cu afectare renală – 13,19 ani vs. 11,4 ani în restul lotului ($p>0,05$) în studiul retrospectiv, și 17,63 vs. 12,39 ani ($p<0,01$) în studiul prospectiv. La distribuția pe genuri se observă o prevalență crescută a formelor ușoare de BCR G1-G2 în rândul bărbaților (61,7%), în cazul formelor cu afectare renală avansată (BCR G3-G5) fiind mai prevalente în rândul femeilor (53,8%). 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 ($r=0,21$; $p>0,05$).

4. MANIFESTĂRILE PARACLINICE ȘI PARTICULARITĂȚILE DE DIAGNOSTIC ALE SINDROMULUI CARDIORENAL

4.1 Aprecierea funcției renale

Există definiții și acorduri internaționale în privința stadializării bolii renale cronice, acute și, respectiv, a leziunii renale. Aceste definiții sunt în continuă revizuire. În 2002, NKF-KDOQI [169] a propus un model de stadializare a bolii cronice renale (BCR) în baza a cinci intervale ale RFG. Ulterior, modelul a fost aprobat și de KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) cu unele modificări. BCR a fost definită ca un RFG $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, acest prag a fost identificat ca reprezentând jumătate din valoarea normală a RFG pentru adulții tineri. De asemenea, este punctul la care există creștere a ratei și severității mai multor FR CV și apariția modificărilor de laborator caracteristice BCR [170]. Aplicabilitatea criteriilor KDIGO pentru definirea BCR și a afectării renale în ICC a fost deja dovedită pentru pragul eRFG $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Acest punct critic a fost utilizat într-o serie de studii în ICC [157; 171] și registre [6; 172] pentru investigarea afectării renale semnificative și a valorii prognostice în raport cu morbiditatea, mortalitatea și rata de respitalizare.

Rata de filtrării glomerulară (RFG) este recunoscută la nivel internațional drept cel mai bun indice global al funcției renale [91]. Deși ecuațiile se ajustează pentru unii parametri care influențează creatinina, cum ar fi vârsta, sexul și rasa, estimările RFG ar trebui interpretate cu prudență [94]. O preocupare suplimentară precum este validarea ecuațiilor în populațiile de testat. Aceste probleme ar trebui să fie luate în considerație atunci când se investighează afectarea funcției renale în ICC, unde majoritatea participanților au vârsta de peste 65 ani [95] și RFG, de obicei, scade odată cu înaintarea în vârstă. Formula MDRD a fost validată în această populație, cu toate că CKD-EPI este mai precisă în unele cazuri [96].

Aprecierea funcției renale a vizat evaluarea ratei estimative a filtrării glomerulare (RFG) conform formulelor descrise și determinarea gradului de afectare renală conform clasificării K/DOQI: afectarea renală cu RFG normal (G1) $\geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; afectarea renală cu RFG ușor scăzut (G2): $60\text{--}89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; scăderea moderată a RFG (G3a): $45\text{--}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ și RFG (G3b): $45\text{--}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; scăderea severă a RFG (G4): $15\text{--}29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; Insuficiență renală stabilă RFG (G5) $<15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

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 $\leq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Ecuția CKD-EPI în baza cistatinei C și a creatininei (ml/min/1,73 m^2) = $\text{RFG}_{\text{cyscr}} = 135 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-0,601} \times \min(\text{Scys}/0,8, 1)^{-0,375} \times \max(\text{Scys}/0,8, 1)^{-0,711} \times 0,995^{\text{vârsta}} \times 0,969$ [la femei] $\times 1,08$ [la rasa negroidă], unde Scr este creatinina serică, κ este 0,7 pentru femei și 0,9 pentru bărbați, α -0,248 la femei și -0,207 la bărbați, min – indică valoarea minimă pentru Scr/ κ sau 1, max – indică valoarea maximă pentru Scr/ κ sau 1, și Scys este cistatina C serică.

Astfel, am constatat faptul precum că valoarea medie a $\text{RFG}_{\text{cyscr}}$ pentru lotul de studiu a fost de $43,40 \pm 1,29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (95%; ÎI 40,82-45,98, $p < 0,05$) cu variații în intervalul 14-59 ml/min/1,73 m^2 . În lotul de control RFGe a avut valoarea medie $78,29 \pm 1,34$ (95%; ÎI 75,63-80,94, $p < 0,05$) în intervalul 60-113 ml/min/1,73 m^2 (Figura 4.1).

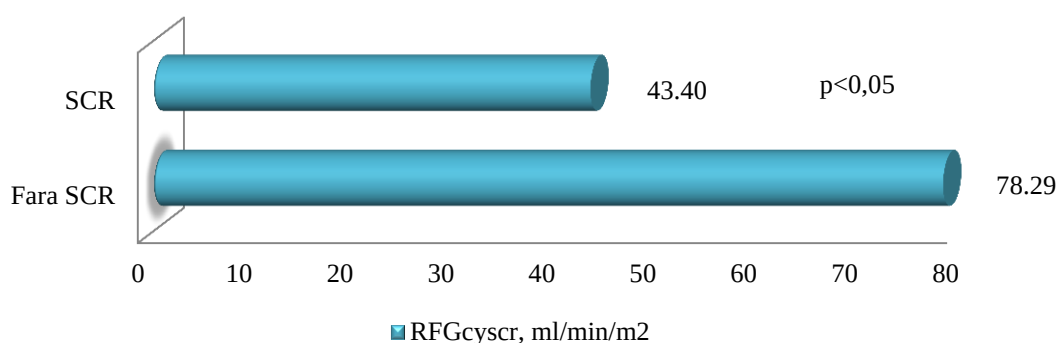


Figura 4.1 Valoarea $\text{RFG}_{\text{cyscr}}$ la pacienți cu/fără SCR

La repartiția 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 m^2); ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei C (ml/min/1,73 m^2); ecuația MDRD (Modification of Diet în Renal Disease); ecuația clasică Cockcroft-Gault și formula simplă în baza Cistatinei C.

În tabelul 4.1 am reprezentat valorile medii ale RFG estimate prin diferite ecuații. La analiza comparativă am observat o variabilitate înaltă între valorile obținute: de la 37,77 ml/min/m^2 (obținută prin ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei C) la 70,37 ml/min/m^2 (obținută prin ecuația clasică Cockcroft-Gault) pentru lotul de studiu și de la 67,64 ml/min/m^2 (obținută prin ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei C) la 125,6 ml/min/m^2 (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 4.1. Valorile medii ale RFG estimate prin diferite ecuații la subiecți cu SCR și fără afectare renală (p<0.001)

RFG estimata	SCR Medie±SEM	nonSCR Medie±SEM	ÎI 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

Date similare au fost publicate de Åkerblom și col. în 2015. Împreună cu echipa ei au elaborat un studiu observațional unicentric care a implicat pacienți cardiaci din ambulatoriu (n=2,716), din departamentul de cardiologie (n=980), departamentul de afecțiuni coronariene (n=1,464) și departamentul de tratament coronarian avansat (n=518) [173]. În toate grupurile au fost înregistrate supraestimări ale RFG apreciate în baza Creatininei, cu o medie de 10 ml/min/m² la un nivel al RFG <90ml/min/1,73 m². Multiple studii și evaluări au apreciat răspunsul întârziat al majorării Creatininei în patologia cardiacă acută, de aceea cercetătorii suedezi si-au propus gruparea subiecților recrutați din ambulatoriu sau departamentul de cardiologie, care nu aveau patologie acută. La pacienții cu RFG_{cys} <30ml/min/1,73 m², RFG_{epi} a avut un nivel cu 13 ml/min/1,73 m² mai mare (22 vs. 35 ml/min/1,73 m²); la cei cu RFG_{cys} =30-59 ml/min/1,73 m², RFG_{epi} a avut un nivel cu 16 ml/min/1,73 m² mai mare (44 vs. 60 ml/min/1,73 m²); la cei cu RFG_{cys} =60-89 ml/min/1,73 m², RFG_{epi} a avut un nivel cu 10 ml/min/1,73 m² mai mare (74 vs. 84 ml/min/1,73 m²) și 1 ml/min/1,73 m², diferența pentru RFG ≥90 ml/min/ m² (101 vs. 102 ml/min/1,73 m²). Un alt studiu, elaborat de Kervella D și Co. a comparat nivelul RFG apreciat prin diferite metode la o cohortă de subiecți cu SCR tip 2. Rezultatele obținute confirmă supraestimarea valorilor prin utilizarea ecuației RFG_{epi} (41±20 ml/min/1,73 m²) comparativ cu

RFG_{cys} (30 ± 15 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$), $\text{RFG}_{\text{cyscr}}$ (34 ± 15 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$) sau RFG_m (26 ± 11 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$) [101].

Am examinat curbele ROC pentru formulele de estimare a RFG pentru aprecierea valorii diagnostice a fiecărui test în raport cu $\text{RFG}_{\text{cyscr}}$ (Tabelul 4.2). 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. Inulina este un marker exogen ideal dar pot fi utilizați și markeri alternativi: iotalamat, EDTA, DTPA și iohexol. Măsurarea clearance-ului cu ajutorul markerilor exogeni este complexă, costisitoare și dificil de aplicat în practica clinică de rutină.

Tabelul 4.2. Evaluarea comparativă a formulelor de estimare a RFG ($p < 0.001$)

Parametru statistic	RFG_m	RFG_{epi}	RFG_{cys}	$\text{RFG}_{100/\text{cys}}$	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

Curba ROC (Receiver Operating Characteristics) este o curbă bidimensională în care pe axa Y avem sensibilitatea și pe axa X avem specificitatea. Această curbă ne ajută să măsurăm eficiența unui model. Cu cât aria de sub curba ROC (AUC) este mai mare (maximul este 1) cu atât modelul este mai bun. Analizând datele din tabelul 4.1 comparativ cu $\text{RFG}_{\text{cyscr}}$ constatăm că AUC are valoare maximă pentru formulele RFG_{cys} (0,94) și RFG_{epi} (0,92), iar pentru ecuația Cockcroft 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 $\text{RFG} \leq 73$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ vs. $\text{RFG} \leq 50$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$. Specificitatea maximă o are $\text{RFG}_{100/\text{cys}}$ (89,39%), însă, în cazul RFG apreciată în baza Cistatinei ($\text{RFG}_{100/\text{cys}}$) a fost constatată cea mai mică sensibilitate (78,05%) în raport cu $\text{RFG}_{\text{cyscr}}$. Valoarea predictivă pozitivă maximă a fost stabilită pentru $\text{RFG}_{100/\text{cys}}$ (73,9%) și RFG_{cys} (73,8%), iar în cazul utilizării RFG estimate în baza ecuației Cockcroft 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%, $p < 0,001$).

Formulele de estimare a RFG sunt ajustate la aria suprafeței corporale standard ($1,73 \text{ m}^2$). Am fost motivați să verificăm valoarea diagnostică a testelor ajustate și neajustate la suprafața

corporală. A fost evaluată estimarea RFG_e, fără ajustarea la aria suprafeței corporale, prin ecuațiile MDRD, CKD-EPI în baza Creatininei, ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei C și CKD-EPI în baza Cistatinei C și a Creatininei: RFG_e (ml/min) $\times$ ASC (m²)/ 1,73, unde aria suprafeței corporale ASC (m²) = (G 0,425 $\times$ T 0,725) $\times$ 0,007184.

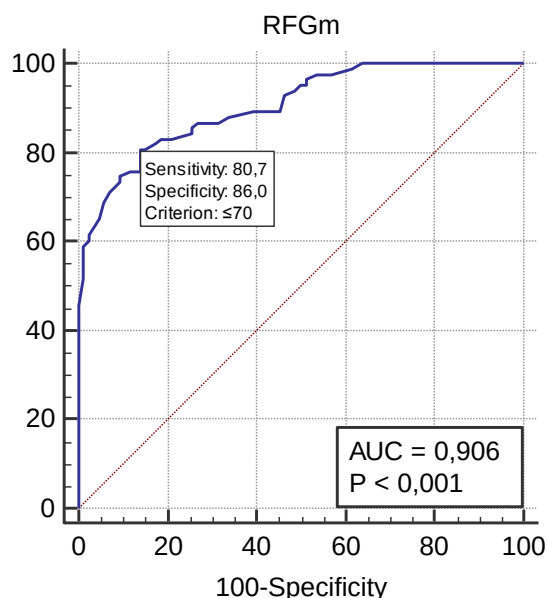


Figura 4.2. Curba ROC pentru ecuația MDRD

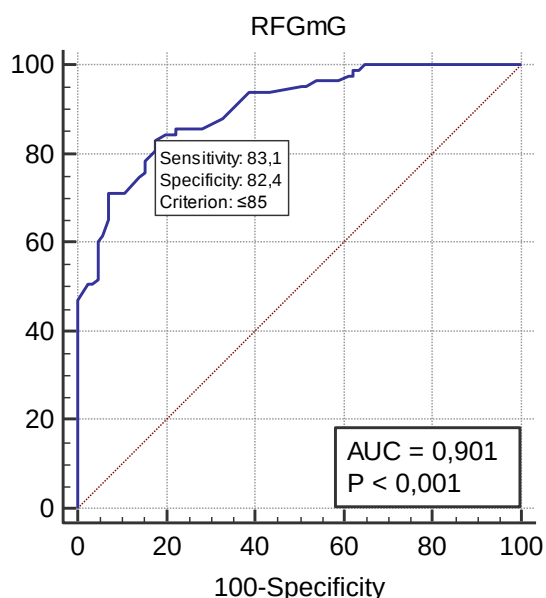


Figura 4.3. Curba ROC pentru ecuația MDRD, neajustată

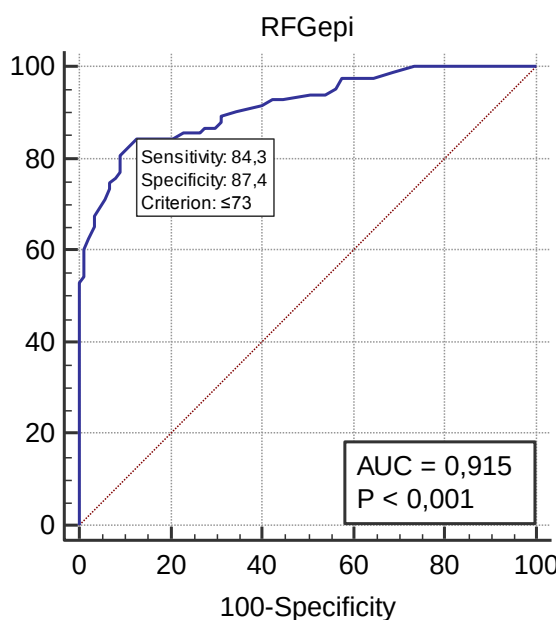


Figura 4.4. Curba ROC pentru ecuația CKD-EPI în baza Creatininei

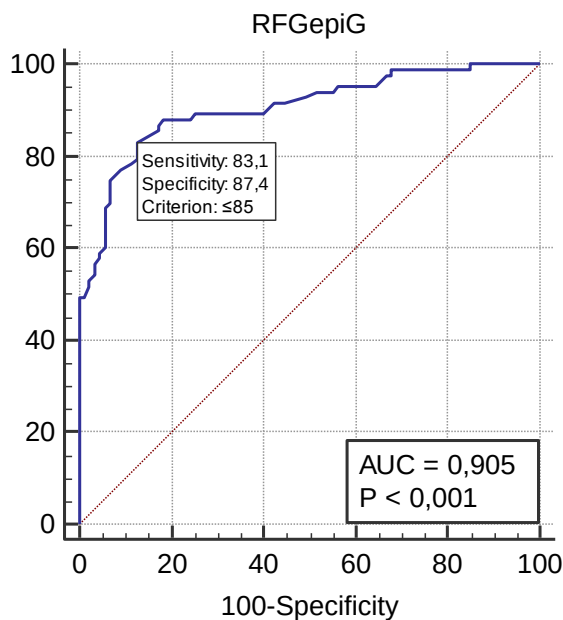


Figura 4.5. Curba ROC pentru ecuația CKD-EPI în baza Creatininei, neajustată

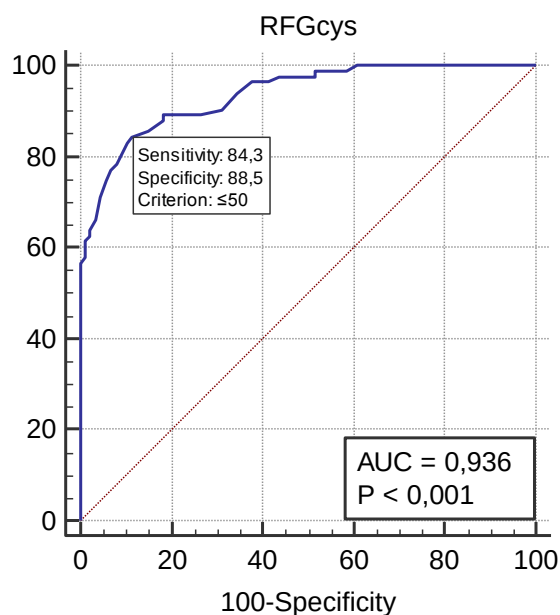


Figura 4.6. Curba ROC pentru ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei

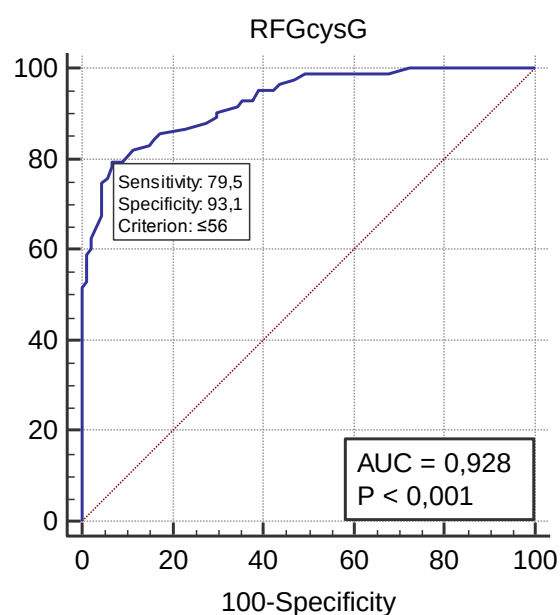


Figura 4.7. Curba ROC pentru ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei, neajustată

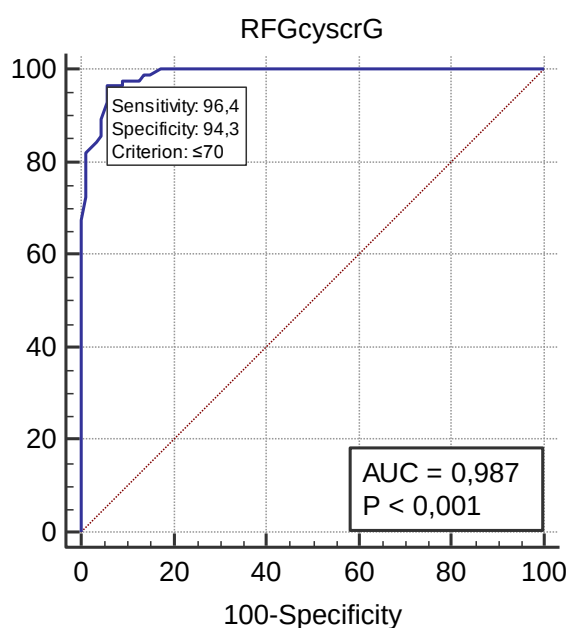


Figura 4.8. Curba ROC pentru ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei C și Creatininei, neajustată

La compararea metodelor de estimare a RFG ajustate și neajustate pentru suprafața ariei corporale (figurile 4.2-4.8) 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 $\text{RFG}_{\text{cyscr}}$, ajustată.

Datele studiului reflectate în tabelul 4.2 și figurile 4.2-4.8 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 Cockcroft 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.

Pentru a sublinia diferența dintre metodele de estimare a RFG în practică (alta decât AUC), vom exemplifica. Dacă am presupune că nu avem 2 loturi diferite, dar avem o cohortă de 170 subiecți, formată din toți participanții studiului nostru, atunci rata SCR apreciată prin ecuația CKD-EPI în baza cistatinei C și creatininei va fi 48,82%, prin ecuația CKD-EPI în baza cistatinei C și creatininei, neajustată, va fi 32,94%, prin ecuația CKD-EPI în baza cistatinei C va fi 66,47%, iar prin ecuația CKD-EPI în baza cistatinei C, neajustată, va fi 48,24%, prin ecuația CKD-EPI în baza Creatininei va fi 28,82%, iar prin ecuația CKD-EPI în baza Creatininei, neajustată, va fi 21,18%, prin ecuația MDRD va fi 30,59%, iar prin ecuația MDRD, neajustată, va fi 22,94%, prin ecuația în baza cistatinei-100 va fi 36,47% și 20,59% prin ecuația Cockcroft Gault clasică ($p < 0,001$).

Fenomenul a fost descris și de către cercetatorul suedez Åkerblom care a încercat să reclasifice pacienții cu patologie cardiacă non-acute care au fost distribuiți inexact după estimarea RFG_{epi} comparativ cu RFG_{cys} , diferențele sunt mai evidente în situații mai critice, când avem nevoie de decizii mai ferme. Åkerblom a demonstrat că din 143 pacienți cu RFG_{cys} doar 53 au putut fi diagnosticați prin RFG_{epi} , pe când în 8 cazuri a fost exclusă afectarea renală importantă [173].

În concluzie, estimarea RFG la pacienți cu ICC va fi mai exactă prin ecuațiile CKD-EPI în baza Cistatinei C și Creatininei, ajustată/ neajustată; ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei C (ajustată) și ecuația CKD-EPI în baza Creatininei (ajustată).

Ne-am propus să evaluăm influența vârstei asupra RFG, am divizat pacienții în loturi utilizând pragul de delimitare 65 ani (Figura 4.9).

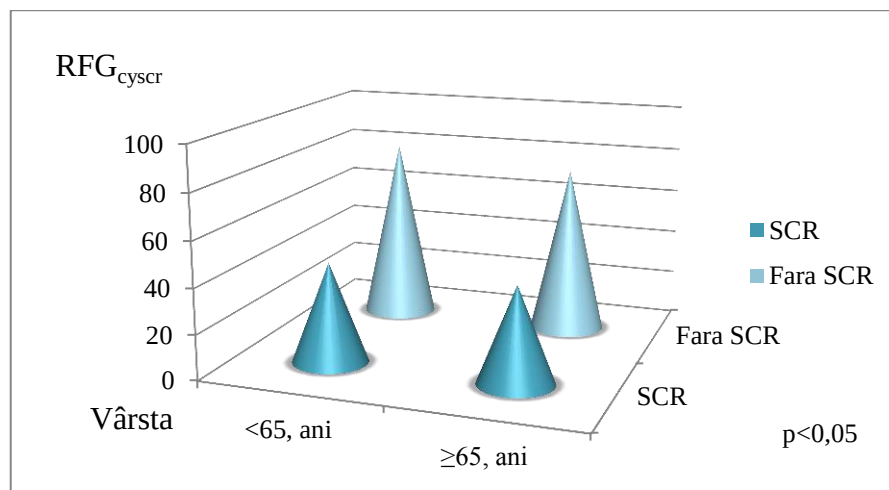


Figura 4.9. Distribuția subiecților în grupuri de vârstă

Am obținut următoarele rezultate: pentru eșantionul fără afectare renală RFG_{cyscr} a avut valori de $81,02 \pm 1,82$ ml/min/1,73 m² la vârsta de <65 ani și $74,42 \pm 1,77$ ml/min/1,73 m² la vârsta de ≥65 ani ($p < 0,05$). În lotul de studiu RFG_{cyscr} a avut valori de $44,48 \pm 2,18$ ml/min/1,73 m² la vârsta de <65 ani și $42,88 \pm 1,62$ ml/min/1,73 m² la vârsta de ≥65 ani ($p > 0,05$). În ambele loturi RFG_{cyscr} a avut valori majorate pentru subiecții cu vârsta înaintată.

Ulterior, am evaluat influența HTA asupra nivelului RFG_{cyscr} (Figura 4.10)

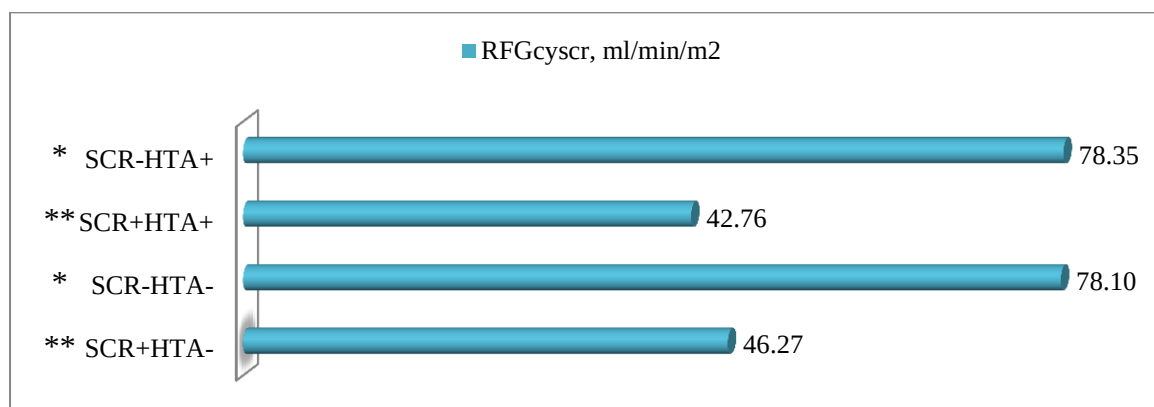


Figura 4.10. Nivelul RFG_{cyscr} în funcție de prezența HTA și a SCR (* $p > 0,05$; ** $p < 0,05$)

Nivelul înregistrat al RFG_{cyscr} la pacienții cu SCR a avut valori mai mici în cazul asocierii HTA $42,76 \pm 1,48$ ml/min/1,73 m² vs. $46,27 \pm 2,48$ ml/min/1,73 m² în lipsa HTA ($p < 0,05$). În lotul de control nu au fost înregistrate diferențe statistice semnificative: $78,35 \pm 1,63$

ml/min/1,73 m² în cazul asocierii HTA vs. 78,10±2,19 ml/min/1,73 m² în lipsa HTA (p>0,05). Fenomenul, însă, nu pare să se datoreze doar prezenței HTA, ci și factorilor coexistenți: FEVS în lotul control a fost mai redusă la pacienții fără HTA (37% vs. 41,16%, respectiv, p<0,01), iar nivelul NT-proBNP a avut valori semnificativ mai mari la subiecții nonhipertensivi (4712,05 pg/dl vs. 1974,17 pg/dl, respectiv, p<0,001), ceea ce sugerează o evoluție mai gravă a ICC în acest grup.

Am continuat cercetarea prin evaluarea nivelului Cistatinei C serice, valoarea medie a căreia a fost de 1,79±0,06 mg/dl (95%; ÎÎ 1,67-1,91) pentru pacienții cu SCR și de 1,12±0,02 mg/dl (95%; ÎÎ 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 (95%; ÎÎ 0,84-0,94, p<0,001), deci nivelul cistatinei C este un model excelent pentru diagnosticul SCR, însă mai puțin exact comparativ cu RFG. Nivelul cistatinei C poate fi afectat de disfuncții tiroidiene sau utilizarea steroizilor cu specificitate redusă în cazul infecțiilor concurente [174; 175] situații ce nu pot fi excluse în totalitate la pacienții spitalizați.

În studiile existente, cistatina C a fost evaluată preponderent în calitate de marker pentru diagnosticul precoce și diagnosticul diferențial al leziunii renale acute, dar și ca parametru prognostic la acești pacienți [176]. Drept biomarker renal de rutină, în comparație cu Creatinina serică, cistatina C este dezavantajată prin costuri mai ridicate, accesibilitate și număr limitat al specialiștilor familiarizați cu valorile de referință ale parametrului sau utilizarea sa în formulele de estimare a RFG [29]. Creatinina serică a rămas ca fiind un "standard de aur" în practica clinică, fiind accesibil și cost-eficient, personalul medical fiind familiarizat cu interpretarea sa și cu dovezi care să susțină utilizarea acestuia în cadrul clinic. Studiile care investighează impactul agravării funcției renale în ICC nu reprezintă o excepție de la această abordare [155; 159]. Am evaluat nivelul Creatininei serice în loturi, valoarea medie a căreia a fost de 1,38±0,07 mg/dl (95%; ÎÎ 1,24-1,52) pentru pacienții cu SCR și de 0,79±0,02 mg/dl (95%; ÎÎ 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 (95%; ÎÎ 0,81-0,93, 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).

Rinichii elimină substanțele mai mici de 66 kDa și prin filtrare glomerulară. Creatinina este cel mai utilizat marker endogen pentru estimarea filtrării glomerulare, însă ea este influențată de mulți factori extrarenali, cum ar fi vârsta, genul, masa musculară și dieta. Creatinina este un produs de 113 kDa, rezultat din metabolismul creatin-fosfatului din mușchi și se produce cu o rată constantă, ulterior este filtrată liber prin membrana glomerulară, secretat activ în tubuli și nu este reabsorbită. Când RFG scade, secreția tubulară de creatinină crește; prin urmare, în disfuncțiile renale ușoare (reducerea RFG până la 50%) concentrația creatininei nu va depăși limita superioară a valorilor de referință [107].

În comparație cu creatinina, cistatina C corelează mai bine cu RFG și este un predictor mai exact al morbidității și mortalității [177]. Cistatina C este și o proteină cu greutatea moleculară mică (13,3 kDa), ce face parte din familia inhibitorilor de cistein-proteinază, este filtrată liber prin membrana glomerulară, reabsorbită și catabolizată de tubuli. Nivelul seric al cistatinei C, de asemenea, poate fi influențat de factori extrarenali cum ar fi steroizii și afectarea tiroidiană [178]. Deoarece valoarea acestor 2 markeri este afectată de factori distincți, raportul lor variază. Raportul cistatinei C la creatinină ($R_{cysC}/creat$) bazat pe mecanismele fiziopatologice de filtrare, a declanșat un interes crescut printre cercetători. Inițial, la alterarea funcției renale, clearance-ul renal are valori normale sau ușor crescute, însă compoziția filtrului glomerular se modifică, moleculele mai mari nu mai traversează membrana, astfel, crește concentrația serică a moleculelor mai mari. Cistatina are masa moleculară mai mare decât creatinina, ea va atinge valori plasmatice majorate mai precoce [107]. Prin urmare, un raport $R_{cysC}/creat$ crescut sugerează disfuncția renală incipientă [108].

Astfel, am evaluat raportul Cistatinei C la creatinină (mg/dl)/(mg/l). Prin urmare, la pacienții cu SCR am obținut valori mai mici ale raportului $R_{cysC}/creat$ (1.49 ± 0.07) comparativ cu pacienții fără SCR confirmat (1.62 ± 0.15 , $p > 0.05$), ceea ce confirmă că pacienții din lotul 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 ($p < 0,001$). Date similare au fost obținute și de către Palazzuoli [179] la analiza unei cohorte de 246 subiecți sau Salim [32] care a investigat o cohortă de 563 subiecți cu ICC asociată sau nu cu modificări renale.

Biomarkerii renali tradiționali nu furnizează informații privind nivelul sau cauza disfuncției renale. Creatinina ar putea fi influențată de aportul alimentar, masa musculară, sex, medicație și alte afecțiuni, în plus, are răspuns lent comparativ cu alți biomarkeri renali. Nivelul ureei serice poate fi influențat de disfuncția hepatică, hemoragii gastrointestinale, deshidratare, utilizarea steroizilor sau aportul de proteină [180].

Un alt marker important al afectării renale este proteinuria. Albuminuria este un punct de convergență pentru mai multe mecanisme patofiziologice comune în ICC și BCR, cum ar fi supraîncărcarea volemică, HTA, DZ și inflamația [181; 182]. Prezența proteinuriei poate servi drept marker al leziunilor de structură renală [183] ce pot precede scăderea filtrației glomerulare [184]. Datele studiilor existente sunt contradictorii în privința rolului diagnostic sau în calitate de FR al proteinuriei în SCR. Multe studii au reușit să demonstreze riscul crescut de progresie a BCR până la boala renală terminală la subiecți cu proteinurie și funcția renală aproape normală [185]. ICC poate duce la albuminurie chiar și în lipsa disfuncției renale reversibile [186; 43].

Studiul ADVANCE a evaluat efectele RFG și albuminuriei asupra riscului pentru endpoint-uri CV și renale. Studiul a demonstrat creșterea riscului CV și renal odată cu creșterea valorii albuminuriei [43]. Deși valoarea prognostică a proteinuriei în BCV este incontestabilă, există studii care nu au observat corelații importante între prezența SCR și nivelul proteinuriei [160]. În studiul nostru rata proteinuriei a fost relativ înaltă, 67,5% – în lotul de studiu și 60,9% – în lotul control. Am continuat cercetarea prin evaluarea distribuției proteinuriei conform stadiilor BCR (tabelul 4.3).

Tabelul 4.3. Repartiția cazurilor conform nivelului RFG și proteinuriei ($p < 0,001$)

	Categorii RFG	RFG _e	A1	A2	A3
		ml/min/1,73m ²	<30mg	30-300mg	>300mg
Fără SCR	G1	≥90	10(11,5%)	10(11,5%)	2(2,3%)
	G2	60-89	28(32,2%)	32(36,8%)	5(5,7%)
SCR	G3a	45-59	18(21,7%)	23(27,7%)	6(6%)
	G3b	30-44	11(13,3%)	9(10,8%)	4(4,82%)
	G4	15-29	4(4,82%)	7(8,4%)	2(2,4%)

Din rezultatele evocate, constatăm că rata proteinuriei a fost maximă (38,82%) la pacienți cu RFG_e cu valori de 60-89 ml/min/1,73 m² și nivel mediu al proteinuriei (30-300mg/l), rata crescută s-a înregistrat și în grupul G2A1 (32,2%) și G3aA2 (36,8%). Distribuția subiecților a fost relativ simetrică în grupurile cu proteinurie moderată precum A2 (30-300mg), microalbuminuria sau proteinuria absentă în: G1A1 (10,5%), G1A2 (11,5%), G3bA1 (13,3%) și G3bA2 (10,8%). Proteinuria >300mg/ml s-a înregistrat la maximum de 6% în subgrupurile cu RFG la valori de 60-89 ml/min/1,73 m² și 45-59 ml/min/1,73 m².

Valoarea medie a proteinuriei a fost de $0,16 \pm 0,36$ g/l (95%; ÎI 0,08-0,24) în lotul de studiu și $0,17 \pm 0,06$ g/l (95%; ÎI 0,05-0,29) în lotul de control, fără diferență statistică semnificativă ($p > 0,05$).

Nu au fost înregistrate corelații importante între rata sau nivelul proteinuriei cu nivelul NT-proBNP sau durata BCV ($P > 0,05$), însă au existat corelații statistic semnificative cu nivelul FEVS ($p < 0,01$) și cu prezența IM în antecedente ($p = 0,005$), $RR = 0,86$ (95%; ÎI 0,62-1,21, $p = 0,23$).

Ultrasonografia renală este o tehnică sigură și accesibilă de investigare a rinichilor, având un rol incontestabil în diferențierea patologiei renale acute și cronice, excluderea proceselor coexistente – obstrucții, polichistoza, etc. În BCR dimensiunile renale sunt de obicei reduse [187]. În insuficiență prerenală acută datorată ICC (precum SCR tip 1), nu există modificări specifice. În cazul SCR tip 2 au fost observate modificări nespecifice de cronicitate, dimensiuni renale reduse, cu cortex mai subțire și raportul cortex-medulă redus [188]. Am efectuat ecografia renală și am analizat parametrii renali: lungimea, lățimea, grosimea parenchimului și volumul rinichiului stâng (RS) și al rinichiului drept (RD) (tabelul 4.4).

Tabelul 4.4. Rezultatele ecografiei renale în loturile cercetate

Parametri ecografici renali	SCR	Fără SCR	ÎI 95%
	M±m	M±m	
Lungime RS, mm	$102,77 \pm 1,37$	$106,34 \pm 1,4$	$(-0,36)-7,511$
Lățime RS, mm	$48,57 \pm 0,63^{**}$	$51,39 \pm 0,68$	$0,96-4,67$
Grosime parenchim RS, mm	$15,0 \pm 0,24^{***}$	$16,25 \pm 0,22$	$0,58-1,92$
Parametru volum RS, cm^3	$76,29 \pm 2,69^{***}$	$91,38 \pm 3,39$	$6,49-23,69$
Lungime RD, mm	$100,09 \pm 1,47$	$103,55 \pm 1,38$	$(-0,64)-7,56$
Lățime RD, mm	$47,59 \pm 0,79^*$	$49,98 \pm 0,62$	$0,28-4,49$
Grosime parenchim RD, mm	$14,58 \pm 0,28^{***}$	$16,11 \pm 0,27$	$0,75-2,33$
Parametru volum RD, cm^3	$71,06 \pm 2,59^{***}$	$85,9 \pm 3,41$	$6,39-23,29$

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

Conform datelor din tabel observăm precum că toți parametrii examinați - lungimea, lățimea, grosimea parenchimului și volumul, au avut valori mai mici la pacienții cu afectare renală comparativ cu lotul de control, deși diferența a fost mai semnificativă statistic în cazul volumului renal: $76,29 \pm 2,69 \text{ cm}^3$ vs. $91,38 \pm 3,39 \text{ cm}^3$ ($p < 0,001$) în cazul RS și $71,06 \pm 2,59 \text{ cm}^3$ vs. $85,9 \pm 3,41 \text{ cm}^3$ ($p < 0,001$) în cazul RD.

Am evaluat de asemenea și diametrul venei porte și lienale, pentru aprecierea congestiei, însă nu au fost depistate diferențe statistic semnificative: diametrul venei porte fiind de

11,69±0,19 mm în lotul de studiu vs. 11,54±0,20 mm ($p>0,05$) în lotul de control, iar diametrul venei lienale 5,98±0,12 vs. 6,15±0,19 mm, respectiv ($p>0,05$).

4.2 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 patologiile 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±9,29 m vs. 293,58±7,96 m, $p<0,001$). Ulterior am evaluat testul de mers 6 minute în funcție de nivelul FEVS. Pacienții cu SCR și FEVS $\geq 40\%$ au parcurs 259,94±12,58 m vs. 302,62±10,60 m parcurși de pacienții fără afectare renală ($p<0,05$); la pacienții cu FEVS $<40\%$ distanța parcursă a fost de 236,14±12,59 m în cazul SCR vs. 281,53±11,92 m la cei fără SCR ($p<0,05$). Au fost observate diferențe ale rezultatului testului de mers 6 minute în funcție de CF a ICC: pentru IC CF II (NYHA) pacienții au parcurs 288,88±24,81 m în lotul de studiu și 320,90±15,69 m în lotul de control ($p>0,05$); pentru IC CF III (NYHA) pacienții au parcurs 249,61±11,34 m vs. 293,35±9,93 m, respectiv ($p<0,01$); pentru IC CF IV (NYHA) pacienții au parcurs 218,54±14,7 m în lotul de studiu și 240,20±14,38 m în lotul de control ($p>0,05$).

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 redată în tabelul 4.5.

Tabelul 4.5. Rezultatele Ecocardiografiei în loturile cercetate ($p>0,05$)

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

Am evaluat diametrul telediastolic al ventriculului stâng (DTSVS), dimensiunea atriului stâng (AS), fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS), peretele posterior al ventriculului stâng (PPVS), grosimea septului interventricular (SIV), presiunea sistolică în artera pulmonară (PSAP) și gradul de regurgitare prin valvele mitrală (RVM) și tricuspida (RVT). În lotul de studiu s-au înregistrat valori ușor crescute pentru FEVS: 40,72±0,83 vs. 40,16±0,76 %; PPVS: 11,60±0,19 vs. 11,39±0,19 mm; PSAP: 50,43±1,48 vs. 49,32±1,52 mmHg și SIV: 12,25±0,27 și 11,71±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 ($p>0,05$) [189]. Date similare au fost obținute și de către Palazzuli care nu a observat diferențe statistice semnificative între grupuri [179]. Salim și echipa sa, însă, au identificat diferențe semnificative între grupuri: FEVS fiind de $33,50 \pm 8,52\%$ pentru lotul cu SCR și $37,57 \pm 7,50\%$ pentru cei fără afectare renală ($p<0,0001$), însă în studiu au fost incluși atât pacienți spitalizați cât și din ambulatoriu, în plus nu au fost criterii pe includere ce ar limita nivelul FEVS [32]. Valoarea FEVS nu poate fi folosită în calitate de test pentru diagnosticul SCR la pacienții cu ICC cu FEVS intermediară sau redusă, aria sub curba ROC - 0,55 ($p>0,05$).

Am continuat cercetarea prin analiza distribuției subiecților conform nivelului FEVS (tabelul 4.6).

Tabelul 4.6. Distribuția subiecților conform FEVS ($p>0,05$)

FEVS		SCR		Fără SCR	
		Nr	%	Nr	%
IC-FEr	<40%	29	34,9	37	42,5
IC-FEi	40-49%	54	65,1	50	57,5
Total		83	100,0	87	100,0

Conform datelor tabelului 4.6, 61,2% dintre pacienții recrutați au avut ICC cu FE intermediară, 65,1% dintre subiecții cu SCR și 57,5% dintre subiecții fără SCR ($p>0,05$). Totodată, FE redusă au avut 34,9% dintre pacienții cu SCR și 42,5% dintre pacienții fără SCR. În lotul de studiu nivelul FEVS a fost ușor mai crescut și rata pacienților cu FEVS redusă a fost mai redusă comparativ cu grupul de control. Pacienții cu FEVS <40% erau mai tineri comparativ cu eșantionul cu FEVS >40%, $64,68 \pm 1,8$ vs. $70,2 \pm 1,27$ ani în prezența SCR ($p<0,05$) și $58,73 \pm 1,87$ vs. $67,47 \pm 1,08$ ani în absența afectării renale ($p<0,001$).

Nivelul FEVS nu a corelat cu rata filtrării glomerulare sau cu prezența SCR, riscul de dezvoltare a SCR în ICC-FEr, RR=0,91 (OR 0,84, $p>0,05$). Evaluarea FEVS nu poate fi utilizată ca model de diagnostic pentru SCR AUC 0.55 ($p>0,05$). (Figura 4.11).

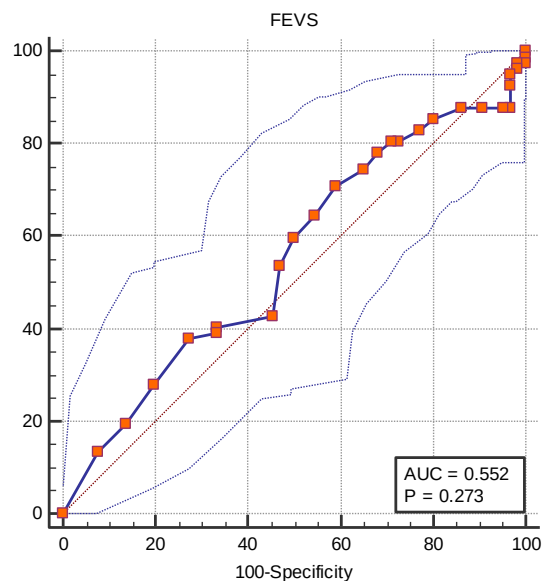


Figura 4.11. Curba ROC pentru FEVS în diagnosticul SCR

În ambele loturi regurgitățile mitrale (92,7% vs. 89,4%) și tricuspidiene (81,5 vs. 93,9%), de diferit grad, au fost manifestări destul de frecvente, fără diferențe statistic semnificative ($p > 0,05$).

4.2.1 Hormonii natriuretici în sindromul cardiorenal

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).

Există multe studii care au evaluat rolul peptidelor natriuretice în ICC, studiile inițiale au selectat un nivel al BNP între 40-50 pg/ml drept prag pentru detectarea ICC, ulterior acest prag a fost mărit la 100 pg/ml. Pragul de 100 pg/ml, a fost stabilit mai degrabă pe baza unor studii efectuate preponderent pe pacienții cu decompensare acută a funcției cardiace decât cu ICC [190]. Ghidul din 2016 al Societății Europene de Cardiologie (ESC) pentru diagnosticul și tratamentul ICC recomandă utilizarea valorii prag de 125 pg/ml [5]. În studiu am efectuat dozarea NT-proBNP. În rezultatul analizei valorilor NT-proBNP s-au apreciat următoarele rezultate (figura 4.12).

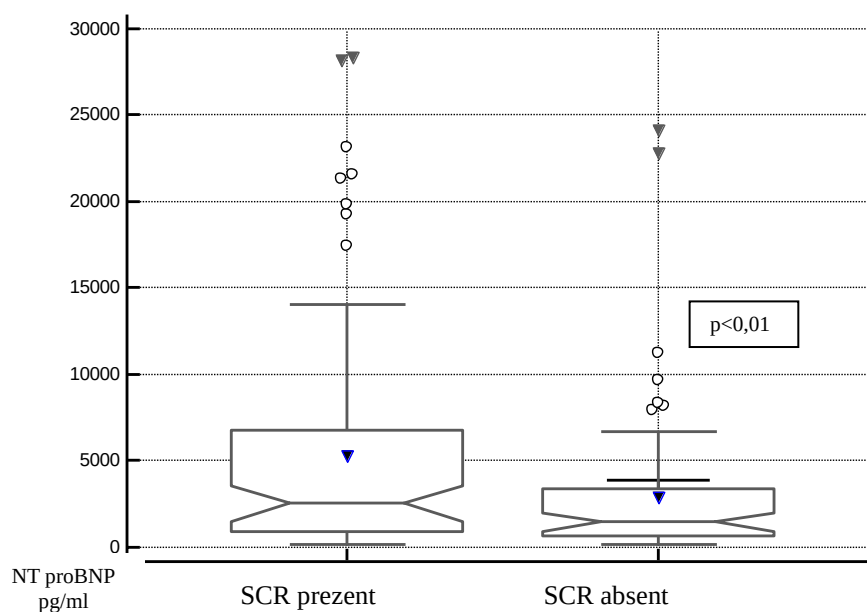


Figura 4.12. Aprecierea valorilor NT-proBNP în lotul de studiu

Conform datelor Figurii 4.12, 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 rata filtrării glomerulare ($r = 0,33$; $p < 0,01$). Studiile existente descriu posibilitatea creșterii valorilor peptidelor natriuretice în unele afecțiuni care se asociază cu creșteri ale debitului cardiac (sepsis, ciroză sau hipertiroidism), însă pentru evitarea confuziilor nu am inclus în studiu [191]. Creșteri ale peptidelor natriuretice au fost observate și la pacienții cu afectare renală.

DeFilippi și Fink în 2005 au observat ca nivelul NT-proBNP este foarte sensibil la diminuarea clearance-ului renal [192]. La analiza unei cohorte de pacienți cu dispnee a existat o relație moderată între rata filtrării glomerulare și NT-proBNP ($r = 0,55$) [193], AM, MG și colab., 1998 susțin că datorită acestei influențe renale, interpretarea nivelurilor NT-proBNP ar putea fi mai dificilă la pacienții cu RFG $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [194]. Studiul PRIDE, însă, au demonstrat că nivelul NT-proBNP la pacienții cu RFG $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ este predictor important, independent [193] cu valoare prognostică și corelație NT-pro BNP, se aplica și la nivele înalte ale Creatininei, chiar dacă este necesară aplicarea unor valori cut-off mai înalte [192], pe când la

pacienții fără afectare renală sau cu disfuncție ușoară nu a fost depistată o relație semnificativă între NT-proBNP și RFG [195].

Am evaluat corelația între nivelul NT-proBNP și rata filtrării glomerulare 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 estimată 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 greutatea corporală. în cazul $RFG_{100/cys}$, $r=0,26$ ($p=0,019$), iar pentru RFG estimată prin ecuația Cockcroft Gault, $r=0,24$ ($p=0,029$) (tabelul 4.7).

Tabelul 4.7. Corelația între nivelul NT-proBNP și RFG estimată prin diferite ecuații ($p<0,05$)

Coeficient corelație	RFG CG	RFG 100/cys	RFG cys	RFG cyscr	RFG cyscrG	RFG cysG	RFG epi	RFG epiG	RFG m	RFG mG
r	-0,24	-0,26	-0,27	-0,33	-0,28	-0,22	-0,26	-0,23	-0,25	-0,25

Din datele prezentate în tabelul 4.7 se poate observa ca 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. Factorul atrial natriuretic crește odată cu trecerea de la ICC cu FE păstrată asimptomatică la ICC clinic manifestă [196]. Are un rol important în diferențierea bolnavilor cu ICC față de cei fără ICC, dar nu face diferență între pacienții cu ICC cu FE păstrată și cei cu FE alterată. Totuși, studiile au arătat o concentrație mai redusă a BNP, NT-proBNP-lui la pacienții cu ICC și FE păstrată, comparativ cu cei cu FE alterată.

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 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 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 ($p < 0,05$) (tabelul 4.8).

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 ($r = 0,37$, $p < 0,001$).

Tabel 4.8. Aprecierea valorilor NT-proBNP în funcție de severitatea ICC și gradele disfuncției sistolice a VS

	SCR	Fără SCR
CF NYHA al ICC	NT-proBNP, pg/dl	
CF II NYHA	$3436,50 \pm 1489,46$	$1844,95 \pm 393,19$
CF III NYHA	$5145,02 \pm 907,44$	$2997,33 \pm 622,49$
CF IV NYHA	$6753,71 \pm 1689,69^*$	$2150,10 \pm 743,75$
ICC-FEr $< 40\%$	$7331,48 \pm 1432,42^*$	$3528,54 \pm 689,29$
ICC-FEi 40-49%	$4183,25 \pm 781,12^*$	$1973,84 \pm 528,18$

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

Creșterea valorilor NT-proBNP a fost observată și la înaintarea în vârstă [197]. Pentru a verifica aceasta ipoteză am examinat nivelul NT-proBNP în grupuri de vârstă < 65 ani și ≥ 65 ani. (Figura 4.13)

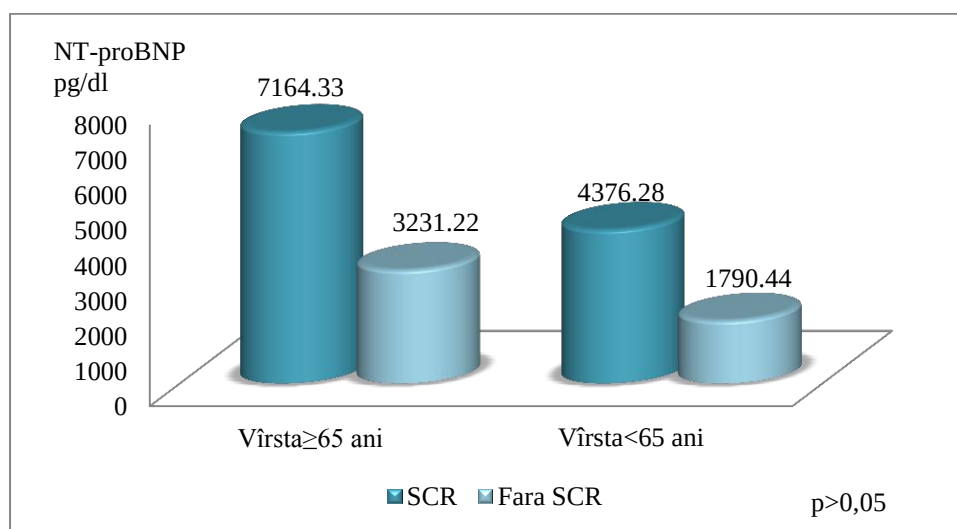


Figura 4.13. Nivelul NT-proBNP în grupuri de vârstă

Datele prezentate în figura 4.13 confirmă faptul precum că la pacienții mai tineri valoarea peptidelor natriuretice cerebrale era mai mică comparativ cu pacienții mai avansați în vârstă $4376,28 \pm 816,66$ vs. $7164,33 \pm 1414,0$ pg/dl în lotul cu afectare renală și $1790,44 \pm 386,82$ vs. $3231,22 \pm 667,28$ pg/dl la pacienții fără SCR, respectiv ($p > 0,05$). Deși diferențele sunt importante, nu putem afirma cu certitudine că acest fenomen se datorează doar vârstei sau și duratei patologiei cardiace sau altor factori coexistenți. Conform studiului PRIME II există o corelare a peptidelor natriuretice cu vârsta, mai evidentă pentru BNP comparativ cu NT-proBNP, însă impactul vârstei asupra creșterii valorii peptidelor natriuretice a fost mai mic comparativ cu alți factori (indexul cardiotoracic, FEVS, RFG, etc.) [198].

Au fost descrise, de asemenea, și situații în care NT-proBNP are valori scăzute. Unele studii au constatat că nivelele NT-proBNP ar putea fi mai scăzute la pacienții obezi [199], altele, au constatat că impactul masei corporale asupra NT-proBNP este foarte mic [195]. Deși nivelele plasmatice ale NT-proBNP sunt relativ mai mici la pacienții supraponderali și obezi, NT-proBNP rămâne predictor important pentru agravarea simptomelor, alterarea hemodinamicii și creșterea mortalității mai mare la toate categoriile de masă corporală [200].

Ulterior, ne-am propus să evaluăm nivelul NT-proBNP în funcție de indicele masei corporale (IMC) (Figura 4.14).

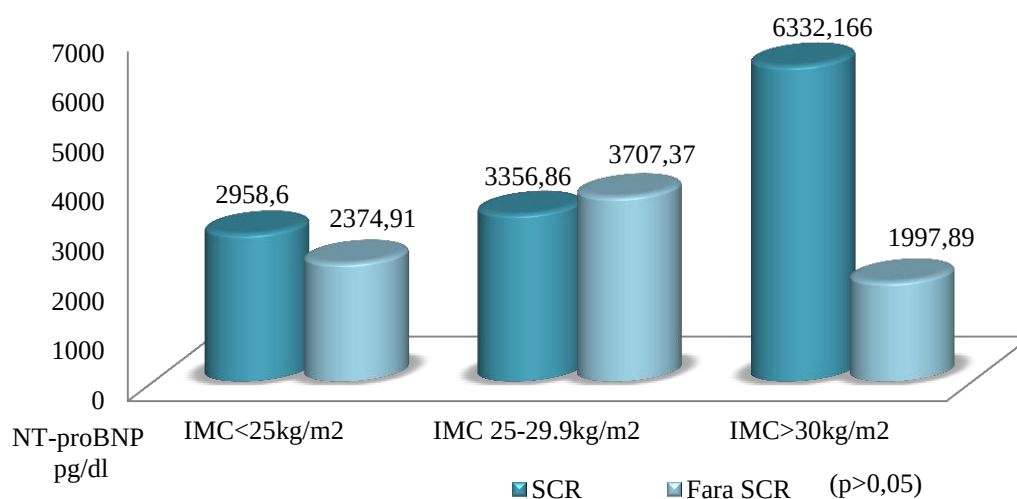


Figura 4.14. Nivelul NT-proBNP în dependență de IMC

În cazul analizei datelor nu am depistat corelații importante între NT-pro BNP și IMC ($r = 0,28$, $p < 0,05$). Din datele figurii la pacienții supraponderali se observă valori apropiate ale NT-proBNP, însă ușor mai mici în lotul de studiu față de lotul de control ($3356,86 \pm 662,99$ vs.

3707,37±1094,13 pg/dl), respectiv ($p>0,05$). La subiecții normoponderali valoarea NT-proBNP a avut o tendință de creștere la lotul cu afectare renală comparativ cu cei fără afectare renală (2958,6±1344,07 vs. 2374,91±760,48 pg/dl, respectiv, $p>0,05$). Diferențe semnificative statistic au fost înregistrate și la subiecții obezi (6332,16±1034,56 vs. 1997,89±317,54 pg/dl, respectiv, ($p<0,001$)). În lotul de studiu s-a observat creșterea NT-proBNP odată cu creșterea IMC, iar în lotul de control valoarea maximă a fost determinată la subiecții supraponderali și valoarea minimă la subiecții cu obezitate.

4.3 Determinarea dereglărilor metabolice

Pentru a caracteriza gradul de perturbare a metabolismului glucidic a fost evaluat nivelul glicemiei bazale, glicemiei postprandiale, nivelul insulinei bazale și a indicelui HOMA-IR, iar pentru aprecierea afectării metabolismului lipidic a fost investigat nivelul colesterolului total și al trigliceridelor. Suplimentar, am testat nivelul acidului uric. (Tabelul 4.9)

Tabelul 4.9. Caracteristica comparativă a parametrilor metabolici în grupele de studiu

Parametrii evaluați	SCR	Fără SCR	ÎI 95%
Glicemia bazală, M±m, mmol/l	7,49±0,44	7,33±0,41	(-1,35)-1,01
Glicemia postprandială, M±m, mmol/l	12,83±2,64	12,38±2,18	(-7.39)-6.48
Insulina, M±m, μU/ml	17,99±1,64	21,32±2,67	(-2.61)-9.26
HOMA-IR, M±m	6,52±0,84	8,83±1,67	(-1.17)-5.80
Colesterolul total, M±m, mmol/l	4,70±0,18	4,59±0,15	(-0.57)-0.35
LDL-colesterolul, M±m, mmol/l	3,04±0,15	3,08±0,14	(-1.13)-0.76
Trigliceridele, M±m, mmol/l	2,07±0,21*	1,36±0,044	(-1,15)-(-0,26)
Acidul uric, M±m, μmol/l	418,49±13,54*	367,29±14,72	(-91.19)-(-11.21)

Notă: * $p<0,05$ vs. lotul de control

Nu au fost înregistrate diferențe semnificativ statistice pentru nivelul glicemiei în loturi. Glicemia bazală a avut valoarea medie 7,49±0,44 mmol/l în lotul de studiu și 7,33±0,41 mmol/l în lotul de control ($p>0,05$), iar glicemia postprandială a avut valoarea medie 12,83±2,64 mmol/l în lotul de studiu și 12,38±2,18 mmol/l în lotul de control ($p>0,05$).

Studiile actuale descriu frecvent perturbări ale metabolismului glucidic cu implicarea DZ ca factor suplimentar în procesul evolutiv al patologiei cardiorenale existente. Studiile populaționale largi nu au reușit să diferențieze particularitățile SCR tip 2 la pacienții cu sau fără DZ, majoritatea rezumându-se la descrierea prevalenței destul de înalte a DZ între 41%-42% la cei cu afectare renală și între 26,6%-34,06% la subiecții fără SCR [201; 32].

Analiza datelor tabelului 4.9 sugerează nu doar rata înaltă a DZ în loturi (51,2% vs. 48,8%, în capitolul 3), dar și lipsa compensării acestuia. Ne-am propus ulterior să analizăm rolul DZ asupra funcției renale. Am divizat pacienții în grupuri în funcție de prezența sau absența

SCR (SCR-, SCR+) și în funcție de prezența sau absența DZ (DZ-, DZ+). Din datele figurilor 4.15 și 4.16, pacienții cu SCR și DZ concomitent au avut valori mai mici ale RFG_{cyscr} (41,76 ml/min/1,73 m²) comparativ cu cei fără DZ (45,07 ml/min/1,73 m²), iar NT-proBNP a înregistrat cele mai mari valori (6595,9 pg/dl) în acest grup comparativ cu 3938,55pg/dl în absența DZ ($p<0.05$). În lotul fără afectare renală nu au fost înregistrate diferențe evidente pentru RFG_{cyscr} (78,2 ml/min/1,73 m²) în DZ asociat vs. 78,36 ml/min/1,73 m² în restul cazurilor; iar pentru NT-proBNP am obținut 2269,4 pg/dl în prezența DZ și 2946,21pg/dl în absența sa ($p>0.05$).

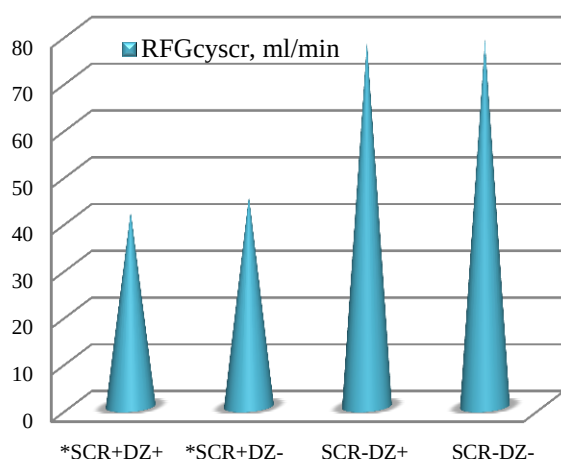


Figura 4.15. Aprecierea RFG dependentă de prezența SCR și a DZ

Notă: * $p<0.05$

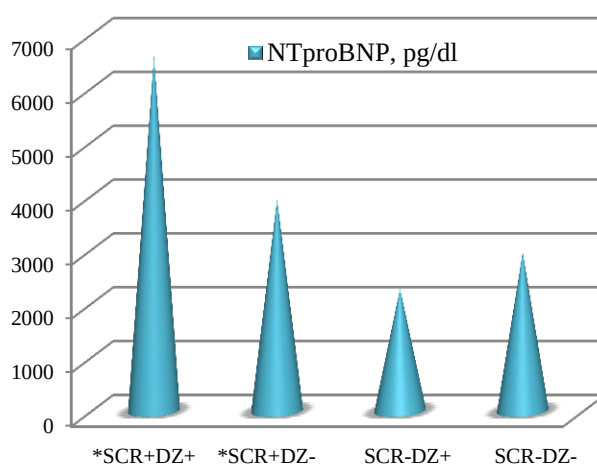


Figura 4.16. Aprecierea NT-proBNP dependentă de prezența SCR și a DZ

Notă: * $p<0.05$

În acest context, proteinuria a fost mai marcată la persoanele cu DZ (0,18 vs. 0,1g/l) la pacienții cu SCR și 0,15 vs. 0,05 g/l în lipsa SCR ($p<0,05$). În lotul de control nu au fost observate diferențe între nivelul Creatininei (0,79 vs. 0,79 mg/dl) sau Cistatinei C (1,12 vs. 1,12 mg/dl) la subiecții cu sau fără DZ; în lotul de studiu însă, atât nivelul Creatininei cât și al Cistatinei C au avut valori mai înalte la pacienții cu DZ comparativ cu cei care nu au DZ (1,49 vs. 1,27 mg/dl) și 1,82 vs. 1,77 mg/dl, respectiv ($p<0,05$). (Figura 4.17)

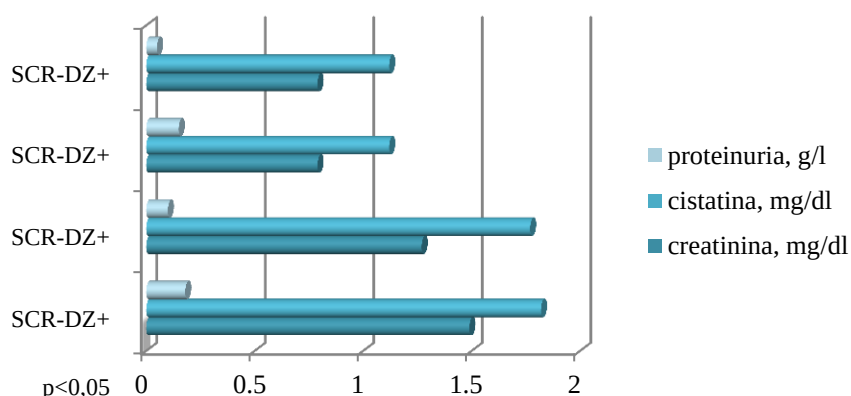


Figura 4.17. Nivelul markerilor renali în dependență de prezența/ absența sindromului cardiorenal și a diabetului zaharat

Prezența rezistenței la insulină este esențială pentru sindromul metabolic, însă în ultimii ani este din ce în ce mai recunoscută ca FR atât pentru afecțiunile CV cât și pentru cele renale, independent de prezența DZ [202; 117].

În acest context, cercetările existente au demonstrat că rezistența la insulină, fie din cauza creșterii compensatorii a insulinei circulante, fie prin creșterea endogenă a secreției de insulină, aportul exogen sau deficitul genetic al receptorilor insulinici, corelează direct cu disfuncția endotelială, HTA și afectarea renală [203]. Creșterea rapidă a insulinemiei a fost asociată cu retenția de sodiu, fenomen absent la administrarea cronică a insulinei (>6 zile) [204].

A fost descrisă și activitatea atipică a Sistemului Renină-Angiotensină-Aldosteron (RAAS) cu creșteri ale nivelului Angiotensinei și Aldosteronului, cu creșteri ulterioare ale angiotensinei (Ang) II ce duc la modificarea căilor de semnalizare a insulinei, formarea speciilor reactive de oxigen și disfuncția endotelială în boli CV și renale [204] [205]. În plus, rezistența la insulină a corelat bine cu proteinuria în BCR și disfuncția diastolică în BCV, sugerând astfel un rol esențial pentru rezistența la insulină ca potențial mecanism de unificare în sindromul metabolic și cardiorenal [205; 206].

În studiul nostru valoarea medie a insulinei a avut o tendință de scădere pentru pacienții din lotul de bază ($17,99 \pm 1,64 \mu\text{mol/l}$) comparativ cu $21,32 \pm 2,67 \mu\text{mol/l}$ pentru lotul de control, pe când insulinorezistența a fost mai marcată în lotul fără SCR, valoarea HOMA-IR constituie $6,52 \pm 0,84$ UN, în lotul cu SCR vs. $8,83 \pm 1,67$ UN în restul cazurilor ($p > 0,05$). Insulina și HOMA-IR nu au corelat cu RFG, FEVS sau NT-proBNP, însă s-au înregistrat corelații importante cu durata de la un IM ($r = 0,51$, $p < 0,01$) sau un AVC ($0,42$, $p > 0,05$) suportat (ani).

Corelații importante cu prezența DZ nu au fost ($r=0,2$, $p>0,05$), ceea ce confirmă că insulinorezistența poate fi considerat FR independent de prezența DZ [117].

Ulterior, au fost analizați parametrii metabolismului lipidic (Tabelul 4.9.). Astfel, la pacienții cu SCR s-au evidențiat valori ale colesterolului total de $4,70\pm0,18$ mmol/l, LDL-colesterolului – de $3,04\pm0,15$ mmol/l și trigliceridelor – de $2,07\pm0,21$ mmol/l. La persoanele fără SCR nivelul plasmatic al colesterolului total s-a dovedit a fi mai redus, comparativ cu cel al pacienților fără SCR ($4,59\pm0,15$ mmol/l), iar al LDL-colesterolului – de $3,08\pm0,14$ mmol/l. Nu s-au obținut diferențe statistice între nivelurile colesterolului total sau ale LDL-colesterolului în grupurile cu și fără SCR ($p>0,05$). În ceea ce privește nivelul trigliceridelor, analiza statistică a datelor obținute a evidențiat diferențe statistice semnificative între valorile medii la persoanele cu SCR și cele fără SCR – $2,07\pm0,21$ vs. $1,36\pm0,044$ mmol/l, respectiv ($p<0,05$).

În plus, la 82 de pacienți a fost determinat nivelul acidului uric. În comparație cu pacienții cu ICC fără afectare renală (lotul martor) în rezultatul evaluării indicilor de laborator s-a constatat o diferență statistic semnificativă ($p < 0,05$) pentru acidul uric, valoarea medie pentru lotul de bază constituind $418,49\pm13,54$ μ mol/l, pe când în lotul martor - $367,29\pm14,72$ μ mol/l, ceea ce demonstrează faptul că hiperuricemia poartă un caracter mai agresiv la pacienții cu sindrom cardiorenal față de lotul martor.

Asocierea parametrilor metabolici examinați anterior: alterarea metabolismului glucidic, dislipidemia, obezitatea, HTA și rezistența la insulină susțin diagnosticul de sindromul metabolic și determină riscul CV crescut. La examinarea unei cohorte de 3333 subiecți fără ICC, Wang et col. au descris corelația inversă a peptidelor natriuretice cu toate componentele sindromului metabolic, cu excepția HTA [67].

În acest context, am considerat necesar să analizăm rata sindromului metabolic în loturi. După analiza independentă a parametrilor și aplicarea criteriilor conform recomandărilor IDF din 2006, sindromul metabolic a fost identificat în 39 (47%) cazuri în lotul de studiu și în 31 (35,6%) cazuri în lotul de control, fără diferențe statistice semnificative ($p>0,05$) (Tabelul 4.10).

Tabelul 4.10. Rata sindromului metabolic la pacienți cu SCR ($p>0,05$)

		Sindrom cardiorenal	
		Prezent, nr. (%)	Absent, nr. (%)
Sindromul metabolic	Absent, nr. (%)	44(53%)	56(64,4%)
	Prezent, nr. (%)	39(47%)	31(35,6%)
Total		83(100%)	87(100%)

Un rol important în evoluția patologiilor CV este atribuit obezității. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății din 2016, 39% dintre adulți (39% bărbați și 40% femei) cu vârsta mai mare de 18 ani erau supraponderali, iar 13% (11% bărbați și 15% femei) aveau obezitate. În mare parte, această pandemie pare a fi declanșată de FR sociali și de mediu [207; 208]. Studiile existente susțin că obezitatea este asociată cu rata crescută (până la 50%) a sindromului metabolic care crește treptat odată cu creșterea indicelui masei corporale (IMC) [209]. De asemenea, obezitatea este cea mai frecventă cauză de insulinorezistență (IR), care este asociată cu alterarea toleranței la glucoză și DZ tip 2, dislipidemia, steatoza hepatică, complicațiile CV pe termen lung, inclusiv HTA [210; 211]. Toți factorii menționați contribuie la relația mai evidentă dintre obezitate și dezvoltarea precoce a BCR și a DZ și subliniază necesitatea intervenției pentru prevenirea acestor complicații [207; 208; 212]. În pofida efectelor adverse ale obezității, numeroase studii au raportat un prognostic mai bun la pacienții obezi cu ICC. Cercetătorii sugerează că unii factori de confuzie ar putea avea un impact asupra prognosticului, deși “paradoxul” obezității a fost confirmat în majoritatea studiilor în domeniul CV. Într-un studiu preliminar de analiză a obezității în IC am observat că la pacienții obezi rata decesului la șase luni a fost mai mică 18 (20,22%) pentru $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ comparativ cu 5 (31,25%) pentru $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$. Cea mai mică rată a mortalității 3 (6,82%) a fost observată la subiecții supraponderali, riscul relativ fiind de 1,42 (95% ÎI 0,69-2,93, $p = 0,34$). Valoarea crescută a IMC a fost un factor de risc pentru apariția accidentelor CV; 2 (12,5%) pacienți cu greutate normală față de 4 (9,1%) pacienți supraponderali și 18 (20,22%) respectiv au suportat accidente CV până la 6 luni, $RR = 2,02$ (95% ÎI 0,85-4,79, $p = 0,1$) [165].

În acest context, am investigat relația obezității cu gradul afectării renale. Supraîncărcarea volemică reprezintă o verigă esențială în ciclul vicios al SCR. Cu toate acestea, alegerea metodei optime de evaluare a încărcării volemice, de determinare a greutății nete și a decongestionării adecvate în IC sau boala renală decompensată rămâne o problemă nerezolvată [3], astfel, asemenea altor studii existente, am utilizat indicele de masă corporală. Totuși, pentru o veridicitate mai înaltă, am chestionat pacienții cu privire la modificările ponderale pe parcursul ultimilor 6 luni. A fost raportată în medie o variabilitate de $3,27 \pm 0,31 \text{ kg}$ pentru o înălțime medie de $169,66 \text{ cm} \pm 0,5 \text{ cm}$, ceea ce ar fi echivalentul unei modificări medii de $1,14 \text{ kg/m}^2$ a IMC, fapt ce nu ar modifica esențial rezultatele studiului.

Dintre pacienții obezi 55 (54,5%) au avut SCR vs. 46 (45,5%) subiecți fără afectare renală. În lipsa obezității, afectarea renală a fost identificată în 28 (40,6%) vs. 41 (59,4%) cazuri. Rata filtrării glomerulare a avut valori mai diminuate la cei obezi $42,58 \pm 1,64 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ vs.

45,00±2,09 ml/min/1,73 m² pentru cei cu SCR și 76,70±1,86 ml/min/1,73 m² vs. 80,07±1,91 ml/min/1,73 m² la cei fără SCR (p<0,001), fapt ce confirmă impactul negativ al obezității asupra funcției renale (Figura 4.18).

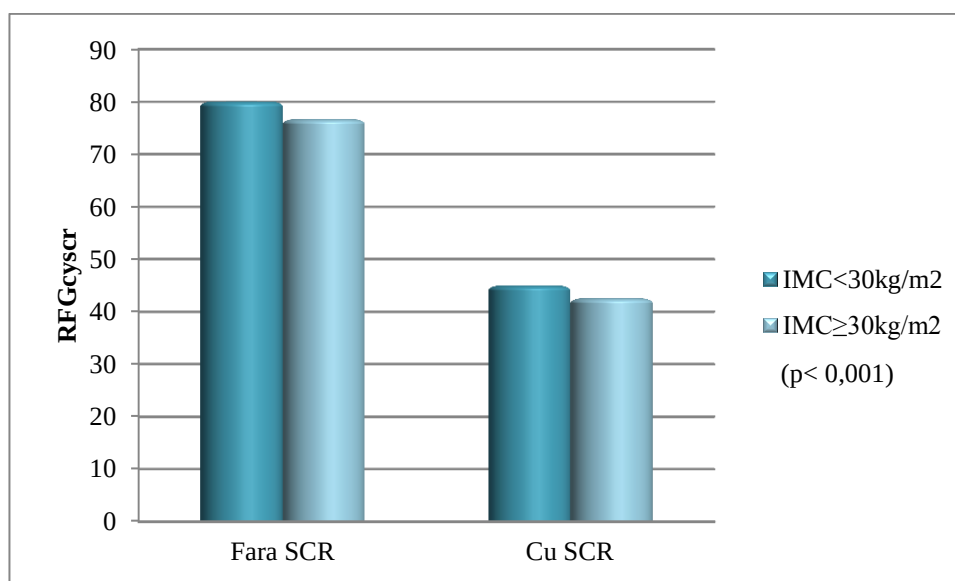


Figura 4.18. Valorile RFG_{cyscr} estimate în funcție de prezența SCR și a obezității

4.4 Estimarea funcției glandei tiroide și parametrilor de laborator generali

Este cunoscut faptul că hormonii tiroidieni influențează sistemul CV. Studiile precedente au demonstrat ca hipotiroidia este asociată cu un risc crescut pentru afecțiuni CV [213] și mortalitate CV la pacienții cu nivele ridicate ale TSH (hormon tireotrop), în particular la cei cu un TSH mai mare sau egal cu 10 mUI/L [214].

Totodată hormonii tiroidieni afectează și funcția renală prin efectele pre-renale și renale. Efectele pre-renale se datorează influenței hormonilor tiroidieni asupra sistemului CV și a fluxului sanguin renal, iar efectele renale se datorează efectului hormonilor tiroidieni asupra ratei filtrării glomerulare, secreției și reabsorbției tubulare, precum și influența asupra fiziologiei tubulare.

Efectele metabolice ale hormonilor tiroidieni scăzuți pot conduce la diminuarea fluxului renal prin scăderea debitului cardiac (efecte cronotrope și inotrope negative), rezistență vasculară periferică crescută, vasoconstricție intrarenală, răspunsul renal diminuat la administrarea de vasodilatatoare. De asemenea, hipotiroidismul poate induce îngroșarea membranei bazale a glomerulului ce contribuie suplimentar la reducerea fluxului renal. Modificările renale în hipotiroidie sunt frecvente, apar la peste 55% dintre adulți, însă au caracter reversibil [215].

Studiile recente asupra pacienților cu afectare renală ușoară și moderată au descris un risc crescut de hipotiroidie odată cu scăderea RFG estimată [216]. Rinichiul are un rol esențial în metabolismul, degradarea și excreția hormonului tiroidian și a metabolizilor săi.

Afecțiunile renale pot favoriza modificări ale reglării axului hipotalamus-hipofiză-tiroidă, precum și schimbări în absorbția și acțiunea hormonului tiroidian. Mediul uremic, de asemenea, poate influența rezultatele testelor tiroidiene. În aceasta situație, diferențierea dintre modificările hormonale de cauză renală și hipotiroidismul autentic devine o adevărată provocare [217].

Ne-am propus apoi să evaluăm prezența/ absența legăturii dintre funcția glandei tiroide și prezența SCR. Inițial, în timpul anchetării pacienții au fost interogați despre prezența/ absența patologiei tiroidiene. Apoi, am testat hormonii tiroidieni la 66 de pacienți. (Tabelul 4.11)

Tabel. 4.11. Aprecierea valorii hormonilor tiroidieni în lotul de studiu

	SCR, nr. (%)	Fara SCR, nr. (%)	Î 95%
TSH, μ UI/ml	6,29 $\pm$ 1,4	3,08 $\pm$ 0,6	(-6.39)-(-0.03)
AntiTPO, UI/ml	27,27 $\pm$ 7,47*	20,64 $\pm$ 4,27	(-26.52)-(13.27)

Notă *p< 0,05 vs. lotul de control

Astfel, valoarea TSH la pacienții cu SCR a înregistrat valori mai înalte, ce se aflau în diapazonul hipotiroidiei subclinice - 6,29 $\pm$ 1,4 μ UI/ml comparativ cu 3,08 $\pm$ 0,6 μ UI/ml, valoare caracteristică pentru eutiroidie, la pacienții fără SCR. Diferența dintre loturi a avut semnificație statistică (p<0,05). În ce privește anticorpii antiperoxidază (Anti TPO) deși au înregistrat valori mai crescute în lotul de studiu comparativ cu lotul control (27,27 $\pm$ 7,47 vs. 20,64 $\pm$ 4,27 UI/ml, respectiv) ambele medii s-au situat în limita valorilor de referință. La analiza statistica a datelor nu au fost înregistrate diferențe statistice semnificative (p>0,05).

Tabelul 4.12. Analiza indicilor generali de laborator în loturi

Parametri	SCR	Fără SCR	Î 95%
	M $\pm$ m	M $\pm$ m	
Hemoglobina, g/l	125,21 $\pm$ 2,39*	132,02 $\pm$ 2,05	0.62-13.02
Eritrocite, $\times 10^{12}$ /l	4,19 $\pm$ 0,07**	4,50 $\pm$ 0,07	0.12-0.51
Leucocite, $\times 10^9$ /l	8,16 $\pm$ 0,38	7,63 $\pm$ 0,29	(-1.46)-0.41
Trombocite, $\times 10^9$ /l	261,63 $\pm$ 16,91	266,67 $\pm$ 15,36	(-40.14)-50.23
VSH, mm	19,93 $\pm$ 1,47**	14,17 $\pm$ 1,31	(-9.63)-(-1.88)
Bilirubina, μ mol/l	21,72 $\pm$ 2,01	18,45 $\pm$ 1,21	(-7.96)-1.42
ALT, UN/l	34,14 $\pm$ 4,34	35,93 $\pm$ 3,47	(-9.15)-12.72
AST, UN/l	38,43 $\pm$ 5,07	35,06 $\pm$ 4,88	(-17.28)-10.535
Fibrinogen, g/l	3,59 $\pm$ 0,13*	3,23 $\pm$ 0,12	(-0.71)-(-0.01)
Indice protrombinei, %	80,55 $\pm$ 2,01	78,11 $\pm$ 1,99	(-8.02)-3.15
INR	1,29 $\pm$ 0,04	1,36 $\pm$ 0,05	(-0.16)-(-0.08)
K, mmol/l	4,73 $\pm$ 0,08	4,64 $\pm$ 0,07	(-0.30)-0.13
Na, mmol/l	142,19 $\pm$ 0,64	142,38 $\pm$ 0,57	(-1.5)-1.88

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

Analiza statistică a parametrilor generali, date prezentate în tabelul 4.12, a evidențiat nivelul hemoglobinei serice ce a avut valoarea medie de $125,21 \pm 2,39$ g/l în lotul de studiu vs. $132,02 \pm 2,0$ g/l în lotul de control; eritrocitele – $4,19 \pm 0,07 \times 10^{12}/l$ vs. $4,50 \pm 0,07 \times 10^{12}/l$; viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) – $19,93 \pm 1,47$ vs. $14,17 \pm 1,31$ mm ($p < 0,01$) și fibrinogenul – $3,59 \pm 0,13$ vs. $3,23 \pm 0,12$ g/l ($p < 0,05$), respectiv. Pentru ceilalți indici de laborator (leucocite, trombocite, bilirubină, ALT, AST, indicele protrombinei, INR, K, Na) în rezultatul analizei comparative între aceste două loturi nu a fost determinată nici o diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$).

După analiza selectivă, minuțioasă a tuturor factorilor clinici luați în calcul pe lotul general de studiu, s-au evidențiat 8 dintre aceștia mai importanți, prin intermediul cărora se deosebea semnificativ subgrupul de bolnavi cu SCR de cel fără SCR. 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 (Tabelul 4.13).

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.

Tabelul 4.13 Prognosticarea 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		$62,092 \pm 0,958^{***}$	$68,325 \pm 1,06$
NT-proBNP, ng/ml		$2635,03 \pm 427,56^{**}$	$5283,24 \pm 727,22$
Durata bolii CV, ani		$12,39 \pm 1,01^{**}$	$17,42 \pm 1,58$
TSH, mmol/l		$3,08 \pm 0,6^*$	$6,29 \pm 1,4$
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

Predictorii clinici și de laborator ai SCR au fost examinați în unele studii precedente. Forman (2004) a studiat rata afectării renale la pacienți spitalizați cu ICC. El a identificat FR ce

determină afectarea renală și a dezvoltat un model de predicție a afectării renale cu sensibilitatea – 81% și specificitatea – 62%, utilizând anamnestical de ICC, anamnestical de DZ, valoarea TAS și Creatinina serică. Curbele supraviețuirii au fost estimate utilizând metoda Kaplan-Meier. Efectul co-variațional a fost evaluat utilizând modelul regresional Cox [155]. Eficiența acestei metode se poate datora utilizării Creatininei, care este markerul de bază pentru diagnosticul afectării renale, deci ar fi necesară o precizare: este aceasta o metoda de predicție sau o metodă mai complicată de diagnostic. În plus, evoluția ICC nu este liniară, ci se asociază frecvent cu decompensări și acutizări ale ICC, fapte ce induc episoade de insuficiență renală acută cu creșterea marcată, chiar dacă temporară, a creatininei. Aplicarea metodei elaborate de Forman în această situație va avea un rezultat fals pozitiv.

Un alt model de predicție a afectării renale a fost elaborat de Cheng pe o cohortă de 1709 chinezi. Modelul utilizează vârsta, TA, CF a ICC, proteinuria și administrarea i/v a Furosemidului. Metoda propusă de Cheng are o precizie mai înaltă decât metodele utilizate la moment, însă este destinată doar situațiilor acute (risc de apariție a insuficienței renale acute în insuficiență cardiacă acută, în IM sau după chirurgia cardiacă) [219].

Prin urmare, noi ne-am propus și am elaborat un scor de risc pentru SCR, bazat pe variabile clinice și paraclinice de bază, utilizate în diagnosticul ICC. Acest scor permite identificarea precoce a pacienților cu risc crescut de dezvoltare a SCR în ICC, fapt ce impune o atenție sporită pentru această categorie de pacienți, spre încercarea și facilitarea de corijare posibilă a programului terapeutic la momentul oportun.

După analiza datelor am evidențiat următorii factori paraclinici predictivi în apariția SCR: nivelul peptidului natriuretic cerebral fragmentul N-terminal, nivelul hormonului tireotrop și nivelul trigliceridelor serice. Aprecierea RFG, însă, deține rol primordial în diagnosticul SCR: comparativ cu RFG_{cyscr} valoare diagnostică maximă a fost constatată pentru formulele RFG_{cys} (AUC ROC 0,94) și RFG_{epi} (AUC ROC 0,92), sensibilitate maximă a fost apreciată pentru RFG_{epi} (84,34%) și pentru RFG_{cys} (84,15%), iar specificitate maximă a avut-o $RFG_{100/cys}$ (89,39%). Estimarea RFG prin ecuația Cockcroft Gault clasică a înregistrat valoare diagnostică minimă (AUC ROC 0,87) și cea mai mică valoare predictivă pozitivă (59,3%). Cu scop de screening sau diagnostic precoce al SCR ar putea fi utilizată estimarea RFG prin ecuația EPI în baza cistatinei C sau ecuația EPI în baza cistatinei C și a creatininei cât și raportul cistatina C/creatinina. Pacienții cu SCR au avut RFG_{epi} diminuată, iar nivelul cistatinei C, creatininei și ureei serice majorate. Nu au fost diferențe semnificative între nivelurile proteinuriei. Valoarea

Cistatinei C este un model foarte bun pentru diagnosticul SCR, însă mai puțin exact comparativ cu RFG_{epi} (AUC ROC 0,877) (95%; ÎI 0,81-0,93, $p < 0,001$). 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 ROC 0,87).

Aplicabilitatea testului de mers 6 minute la pacienții cu SCR este limitată de vârsta avansată, gravitatea bolii și patologiile asociate, iar testele de evaluare cardiacă (NT-proBNP, EchoCG) deși au rol important în diagnosticul patologiei primare nu au înregistrat corelații strânse cu gradul afectării renale.

5. EVALUAREA CALITĂȚII VIEȚII ȘI A FACTORILOR PSIHOSOCIALI LA PACIENȚII CU SINDROM CARDIORENAL

5.1 Impactul sindromului cardiorenal asupra calității vieții apreciată prin chestionarul SF-36

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 [126]. Chestionarul SF-36 derivă din chestionarul original MOS (Rand's Medical Outcome Study) ce cuprinde 245 puncte, și permite evaluarea stării generale de sănătate a pacienților prin analiza unor domenii specifice: funcționalitatea fizică (PF), rolul funcționalității fizice (RP), durerea corporală (BP), sănătatea generală (GH), vitalitatea (VT), funcționalitatea socială (SF), rolul funcționalității emoționale (RE) și sănătatea mentală (MH). Scorurile standardizate obținute prin aplicarea acestui instrument au fost notate pe o scală de la 0, în cazul celui mai prost scor, până la 100, în cazul celui mai bun. Scorurile fiecărei întrebări sunt codate în pași multipli, depinzând de numărul punctelor interogatorii.

Atât ICC cât și BCR duc la scăderea calității vieții pacienților, fapt constatat în literatura de specialitate, dar scopul nostru a fost să constatăm calitatea vieții la pacienții ce au fost diagnosticați cu asocierea acestor patologii, să evaluăm dacă sinergismul acestor două scade sau menține la același nivel calitatea vieții în comparație cu pacienții diagnosticați cu ICC fără asocierea BCR. Am determinat că componentele indicelui SF-36 în lotul de studiu au înregistrat valori inferioare mediei celei din lotul de control, aceasta fiind sub 50 de puncte, ceea ce semnifică faptul precum că atât pacienții SCR cât și cei cu ICC fără afectare renală, suportă o povară fizică și mentală semnificativă.

Tabel 5.1. Evaluarea calității vieții (SF-36) la pacienții cu SCR

Scala	SCR	Fără SCR	Î 95%
	Lotul de bază, n=78	Lotul control, n=85	
PF (M±m)	9,04±1,32***	17±1,64	3.76-12.16
RP (M±m)	17,31±3,45*	29,18±3,37	2.33-21.40
BP (M±m)	21,39± 1,99*	27,99 ±2,06	0.91-12.29
GH (M±m)	15,71±2,04	20,35±1,64	(-0.49)-9.78
VT (M±m)	15,06±1,56*	19,88±1,71	0.22-9.42
SF (M±m)	25,49±2,84	32,54±2,48	(-0.36)-14.46
RE (M±m)	33,78±4,61	45,49±4,13	(-0.48)-23.91
MH (M±m)	51,03±1,54	53,93±1,52	(-1.37)-7.17
Modificări 1 an (M±m)	17,69±1,92**	9,42±1,67	2.87-13.00
M±m	23,6±2,42*	30,8±2,38	0.95-13.39

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

În rezultatul studiului s-a constatat că scorurile scalei pentru parametrii PF, RP, BP, GH, VT, SF, RE și MH la pacienții cu ICC asociată cu BCR au constituit: 9,04±1,32; 17,31±3,45; 21,39±1,99; 15,71±2,04; 15,06±1,56; 25,49±2,84; 33,78±4,61 și 51,03±1,54, respectiv; media scorului sănătății generale fiind de 23,6±2,42 (p<0,05). În lotul fără SCR valorile aceluiași parametri ai scalei au constituit: 17±1,64; 29,18±3,37; 27,99 ±2,06; 20,35±1,64; 19,88±1,71; 32,54±2,48; 45,49±4,13 și 53,93±1,52, respectiv; media scorului sănătății generale constituind 30,8±2,38 (p<0,05). (Tabelul 5.1). 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).

Din datele expuse în tabel, 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 PF la pacienții cu SCR și fără SCR, a constatat următoarele valori: 9,04±1,32 vs. 17±1,64 (p<0,001). Diferența între scale a constituit pentru PF – 7,96, iar pentru RP – 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 alte 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. Scala rolului funcționalității fizice, cuprinde cercetări a căror scoruri ne scot în evidență dacă se produce reducerea timpului de muncă, dacă există limitări ale naturii muncii, sau dacă activitățile zilnice se produc cu dificultate – fapt ce scoate în evidență pe o parte dintre persoane care au redus numărul de activități și au limitat natura muncii lor. La evaluarea scalei RP s-a constatat o diferență statistică semnificativă (p<0,05) la pacienții cu SCR

(17,31±3,45) vs. fără SCR (29,18±3,37). S-a remarcat o corelație inversă, semnificativ statistică, cu nivelul NT pro-BNP ($r=0,34$; $p<0,01$), gradul ICC ($r=0,28$; $p<0,05$) și vârsta ($r=0,24$, $p<0,05$); corelație directă veridică cu gradul de mobilitate a pacientului ($r=0,53$; $p<0,001$), nivelul de vitalitate ($r=0,34$, $p<0,01$) și corelație ușoară cu RFGGe ($r=0,27$, $p<0,05$) și nivelul trigliceridelor ($r=0,29$, $p<0,05$).

Datele analizei statistice a valorii scalei ce relevă intensitatea durerii corporale (BP) au demonstrat o diferență statistică semnificativă ($p<0,05$) între loturile de studiu - pacienți cu SCR (21,39±1,99) și pacienți fără SCR (27,99 ±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 RFGGe ($r=0,29$, $p<0,05$).

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 (GH), la pacienții cu SCR valorile scorului constituie 21,39±1,99 vs. cei fără SCR (20,35±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. Corelații ușoare au fost observate și cu vârsta ($r=0,25$, $p<0,05$), gradul de mobilitate a pacientului ($r=0,32$; $p<0,01$), rolul funcționalității fizice ($r=0,27$, $p<0,05$), scala funcției sociale ($r=0,56$, $p<0,001$). În raport cu intensitatea durerii ($r=0,27$, $p<0,05$) și intensitatea stresului ($r=0,23$, $p<0,05$) s-au observat corelații ușoare, inverse, statistic semnificative. Gradul afectării renale (RFGGe) în lotul de studiu nu a afectat semnificativ starea sănătății generale ($r=0,13$, $p<0,26$).

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 (VT) în lotul de bază (15,06±1,56) vs. lotul de control (19,88±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. Corelații statistic semnificative au fost observate și cu FEVS ($r=0,29$, $p<0,01$), cu gradul de mobilitate a pacientului ($r=0,40$; $p<0,01$), cu starea funcționalității fizice ($r=0,34$, $p<0,01$), și cu funcția socială ($r=0,65$, $p<0,001$). De asemenea, corelație importantă a fost observată în raport cu starea emoțională ($r=0,57$, $p<0,001$).

Scala funcției sociale demonstrează că starea de sănătatea fizică sau problemele emoționale au afectat activitățile sociale obișnuite cu familia, prietenii, vecinii, iar pe parcursul ultimelor 4 săptămâni, au existat momente în care starea de sănătate fizică sau emoțională au afectat activitățile sociale (cum ar fi vizitarea prietenilor, rudelor). Valorile scalei în privința extinderii și frecvenței obstacolelor în activitățile sociale datorate problemelor fizice și emoționale (SF) nu au demonstrat diferență statistică semnificativă la pacienții cu ICC cu și fără SCR ($25,49 \pm 2,84$ și $32,54 \pm 2,48$; $p > 0,05$). În rezultatul analizei corelaționale după metoda Pearson, s-a remarcat o corelație înaltă, semnificativ statistică, cu gradul vitalității ($r = 0,76$; $p < 0,001$), cu nivelul durerii ($r = 0,77$; $p < 0,001$), cu activitatea fizică ($r = 0,63$; $p < 0,001$) și cu starea emoțională ($r = 0,66$; $p < 0,001$). În raport cu CF a ICC s-a observat o corelație inversă ($r = 0,33$, $p < 0,01$).

Starea emoțională (RE) la pacienții cu SCR a fost apreciată la nivelul scalei de $33,78 \pm 4,61$, iar la pacienții cu ICC la care nu s-a apreciat diminuarea RFG_e – la nivelul de $45,49 \pm 4,13$, fără diferența statistică semnificativă ($p > 0,05$).

Scala de sănătate mentală: uneori – a fost răspunsul majoritar, iar o bună parte din timp, pacienții sunt depresivi la această scală, mai ales pacienții din primul și al doilea lot de studiu. Manifestări de nervozitate și depresie (MH) comparate în lotul de bază la pacienții cu SCR vs. fără SCR nu a constatat o diferență statistică semnificativă ($51,03 \pm 1,54$ vs. $53,93 \pm 1,52$; $p > 0,05$). Aparențele de nervozitate și tristețe (MH) în lotul de bază la pacienții cu SCR au corelat cu senzația de epuizare (VT) ($r = 0,57$; $p < 0,001$), sănătatea generală ($r = 0,55$; $p < 0,001$) și funcționalitatea socială ($r = 0,4$; $p < 0,001$). Corelații inverse, semnificative statistic au fost observate pentru starea financiară ($r = 0,24$; $p < 0,05$) și intensitatea stresului ($r = 0,37$; $p < 0,001$).

Prin urmare, toate cele expuse denotă faptul precum că la pacienții cu SCR activitățile fizice obișnuite zilnice, efectuate de-a lungul zilei influențează mai evident capacitatea de muncă comparativ cu pacienții fără SCR, prin reducerea timpului acordat muncii sau altor activități din cauza dificultății de realizare. În lotul de studiu, s-a observat și afectarea mai accentuată a stării de vitalitate, a stării emoționale manifestate prin depresie, neliniște, nefericire. Astfel, SCR influențează semnificativ statutul psihoemoțional și fizic al pacientului, aducând un aport independent major în dereglările fizico-motorii.

5.2 Calitatea vieții și starea psihologică apreciate prin indicele bunăstării generale – General Well Being (GWB)

Prezența cronică a simptomelor CV și renale, cum sunt dispneea progresivă, edemele, durerea cronică – deteriorează calitatea vieții pacienților sub mai multe aspecte, după cum a fost evidențiat de chestionarul SF-36, constituind un impediment nu doar în efectuarea activităților zilnice obișnuite și în ducerea unui mod de viață activ, dar și, prin persistența lor, au un impact nefast asupra stării psihologice a pacienților. Acest fapt ne-a determinat să evaluăm și acest indicator al calității vieții, determinat de impactul bolii asupra stării psihologice generale de bine, care a fost apreciat prin chestionarul generic Indicele Bunăstării Generale (General Well Being - GWB). Acesta a implicat evaluarea a șase domenii de impact: anxietate, depresie, starea generală de sănătate, bunăstare, autocontrol și vitalitate. Rezultatele au fost interpretate în baza unui scor total de la 0 la 110 puncte, care a fost calculat pentru cele două loturi de pacienți în parte.

Media scorului general a constituit pentru grupul cu SCR – 32,67 puncte (95% ÎI 29,43 - 35,9) vs. 37,09 puncte (95% ÎI 33,81-40,38) la pacienții lotului de control – fără implicări renale, ambele rezultate fiind calificate drept o stare de suferință severă. Diferența scorurilor medii s-a dovedit a fi statistic semnificativă pentru lotul de studiu ($p < 0,05$), demonstrând o calitate a vieții mai alterată în rândul pacienților cu SCR. 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).

Astfel, 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.

5.3 Nivelul stresului psihoemoțional apreciat prin diferite scale

5.4.1 Scala de Evaluare a Readaptării Sociale – Social Readjustment Rating Scale (SRRS)

Evenimentele importante din viață, atât cele pozitive, cum ar fi căsătoria, sau negative, cum ar fi moartea unui prieten apropiat, provoacă stres. Interpretarea nivelului de stres este dificilă din cauza diferențelor mari în capacitatea fiecărei persoane de a face față și reacțiile lor specifice la stres. Thomas Holmes și Richard Rahe au dezvoltat un chestionar prin listarea

evenimentelor stresante comune și atribuirea arbitrară a unei valori de "unități de schimbare a vieții".

Media scorului general a constituit pentru grupul cu SCR – $315,57 \pm 13,68$ puncte ($p=0,72$) vs. $319,48 \pm 13,61$ puncte ($p<0,05$) la pacienții lotului de control – fără implicări renale, ambele rezultate fiind calificate drept nivel crescut de stres. La divizarea scorului total al chestionarului SRRS, în trei niveluri, în funcție de severitatea stresului, am obținut următoarea distribuție: Stres ușor (de la 0 la 149 puncte), cu probabilitate mică (circa 30%) [220] de dezvoltare a patologiilor induse de stres, au prezentat 7 (9,1%) pacienți cu SCR și 6 (7,05%) dintre cei fără SCR; stres moderat (150-299 puncte), cu risc de 50% de dezvoltare a patologiilor stres-induse, au manifestat 29 (37,66%) pacienți din primul grup și 33 (38,82%) din lotul de control; stres intens (>300 puncte), cu risc de 80% de dezvoltare a patologiilor stres-induse, au manifestat 41 (53,25%) pacienți cu SCR și 46 (54,12%) din cei fără SCR. Am apreciat o corelație inversă a nivelului de stres apreciat prin SRRS cu nivelul durerii ($r=0,49$; $p<0,001$), vitalitatea ($r=0,45$; $p<0,001$), funcționalitatea fizică ($r=0,41$; $p<0,001$) și starea emoțională ($r=0,43$; $p<0,001$). De asemenea, corelații inverse au fost notate pentru vârstă ($r=0,32$; $p<0,01$), sănătatea generală ($r=0,38$; $p<0,001$), funcția socială din chestionarul SF-36 ($r=0,35$; $p<0,001$).

5.4.2 Scala Stresului Perceput – Perceived Stress Scale (PSS-10)

Scala conține 10 afirmații cu privire la starea de stres sau nepregătire pentru cerințele, care indică gradul stresului resimțit (107). Media scorului general a constituit pentru grupul cu SCR – $23,82 \pm 0,63$ puncte vs. $22,6 \pm 0,46$ puncte ($p>0,05$) la pacienții din lotul de control – fără implicări renale, ambele rezultate fiind calificate drept nivel moderat de stres. La stratificarea scorului total al chestionarului PSS-10 conform nivelului de stres, am observat că stres intens (≥ 27 puncte) au prezentat 22 (28,57%) pacienții cu SCR și 12 (14,11%) dintre cei fără SCR. Deși, comparativ cu chestionarul SRRS nivelul stresului a fost mai redus, în ambele cazuri am notat predominarea cazurilor cu nivel majorat de stres în rândul pacienților cu SCR. Au mai fost observate corelații inverse ale nivelului de stres apreciat prin PSS-10 cu indicele bunăstării generale (GWB: $r=0,65$; $p<0,001$), nivelul durerii ($r=0,45$; $p<0,001$), vitalitatea, apreciată prin chestionarul SF-36 ($r=0,4$; $p<0,001$), funcționalitatea socială ($r=0,49$; $p<0,001$), sănătatea generală ($r=0,44$; $p<0,001$) și starea emoțională ($r=0,46$; $p<0,001$). De asemenea, corelații directe au mai fost notate pentru nivelul de stres apreciat prin chestionarul SRRS ($r=0,45$; $p<0,001$) și funcția socială ($r=0,35$; $p<0,001$).

5.4.3 Chestionarul de evidențiere a factorilor de diminuare și de sporire a rezistenței la stres

Scala de Evaluare a Readaptării Sociale (108) este un instrument simplu și relativ obiectiv de evaluare a stresului prin enumerarea evenimentelor stresante importante, unii psihologi considerând că raritatea acestor evenimente nu poate explica stresul recurent pe care îl au oamenii în fiecare zi. Acestea reprezintă doar stresul cauzat de tensiunile minore cu rudele și colegii, cum ar fi angajarea, un litigiu cu un soț sau un coleg, lipsa unui trend, etc., ei înțelegând că astfel de evenimente ar putea ajuta la contracararea efectului negativ al situațiilor negative zilnice asupra stresului unui individ.

Media scorului general de evidențiere a factorilor de diminuare a rezistenței la stres a constituit pentru grupul cu SCR – $14,92 \pm 0,35$ puncte ($p < 0,05$) vs. $15,63 \pm 0,36$ puncte ($p > 0,05$) la pacienții fără SCR. Media scorului general de evidențiere a factorilor de sporire a rezistenței la stres a constituit pentru grupul cu SCR – $18,53 \pm 0,43$ puncte vs. $16,87 \pm 0,39$ puncte ($p < 0,01$) la pacienții din lotul de control.

Prin urmare, rezultatele primite mai sus confirmă datele obținute anterior prin evaluarea SF-36, GWB, SRRS și PSS-10 și demonstrează faptul precum că nivelul stresului înregistrat a fost mai mic la subiecții cu SCR (reacție hiporeactivă la stres) comparativ cu cei fără SCR. Ține de subliniat aici faptul, precum că în lotul cu SCR factorii ce sporesc rezistența la stres s-au întâlnit mai frecvent, însă fără impact semnificativ asupra sănătății generale ($r = 0,22$; $p > 0,05$). S-a mai observat și o corelație semnificativă cu stresul perceput ($r = 0,43$; $p < 0,001$).

Rezultatele cercetării ne confirmă că la pacienții cu SCR activitățile fizice obișnuite zilnice, efectuate de-a lungul zilei influențează mai evident capacitatea de muncă comparativ cu pacienții fără SCR, prin reducerea timpului acordat muncii sau altor activități din cauza dificultății de realizare. Peste 50% dintre pacienții ambelor loturi suporta stres psihoemoțional de intensitate crescută. 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 emoționale manifestate prin depresie, anxietate, nefericire și nivelul redus al vitalității legate atât de problemele cardiace cât și de disfuncția renală. Datele obținute prin evaluarea SF-36, GWB, SRRS și PSS-10 demonstrează faptul precum că nivelul stresului înregistrat 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 ($r=0,43$; $p<0,001$).

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) [44; 159; 6; 221]. Disfuncția renală în ICC determină nu doar creșterea mortalității generale [44; 159], dar și a mortalității CV [44; 221; 222], mortalității intraspitalicești [223], mortalității la 30 de zile [224], ratei de respitalizare [29;225] și duratei spitalizării [155]. Coca și col. în 2007 [224] au observat că chiar creșteri mici, tranzitorii ale creatininei serice (cu până la 10-24%) la pacienți cardiaci spitalizați duc la creșterea mortalității la 30 de zile (RR de 1,8 - 2,3).

Este dificil de comparat datele diverselor studii, din cauza utilizării diferitor markeri și valori de referință pentru definirea rolului afectării renale în ICC, însă a fost stabilit că severitatea afectării renale este direct proporțională cu prognosticul nefavorabil al pacienților respectivi [226;6; 227].

Exista și studii care au pus la îndoială această relație. Verdiani și col. [228] au constatat că afectarea renală nu crește rata respitalizării, durata spitalizării sau mortalitatea în ICC. Un alt studiu axat pe rata afectării renale în ICC cu fracție de ejeție redusă a notat creșterea prevalenței disfuncției renale în ICC, însă prognosticul a fost agravat doar la comorbiditățile grave (sepsis, sindrom coronarian, stop cardiac sau șoc circulator) [229].

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 ($p < 0,01$) (tabelul 6.1).

Tabelul 6.1 Respitalizarea până la 6 luni

	SCR	Fără SCR	Total
	N(%)	N(%)	
Pacienți respitalizați	40 (48,19%)	32 (38,78%)	72 (42,35%)
Durata spitalizării	$20,38 \pm 2,26^{**}$	$15,96 \pm 1,9$	$18,76 \pm 1,60$

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

Am continuat cercetarea prin identificarea accidentelor cardio- și cerebrovasculare acute survenite în perioada de monitorizare. 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 ($p < 0,01$)(Figura 6.1).

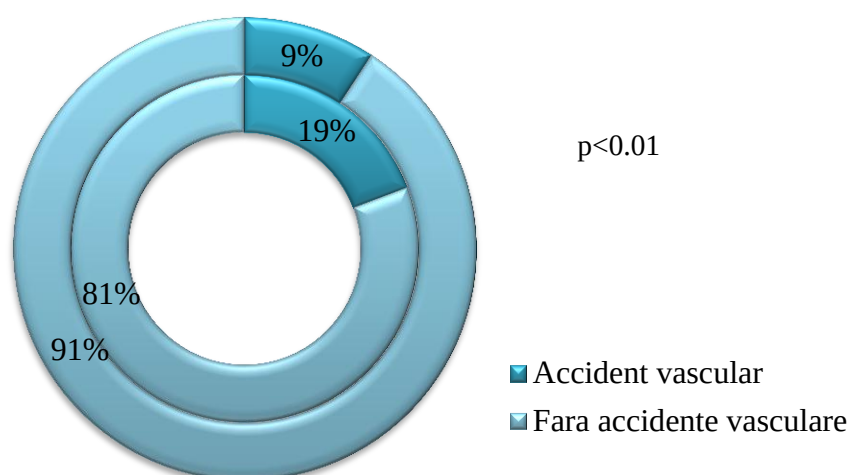


Figura 6.1 Rata accidentelor vasculare survenite până la 6 luni la pacienți cu SCR

Ulterior, am examinat factorii predictori, clinici și paraclinici, și am evidențiat 5 dintre ei – cei mai importanți, printre care se deosebeau semnificativ pacienții ce au dezvoltat accidente vasculare acute de cei la care accidente vasculare nu au fost raportate pe parcursul perioadei de monitorizare. Aceștia au fost: frecvența epizoadelor de stres psihoemoțional; prezența/absența accidentelor vasculare cerebrale în anamneză; nivelul ratei filtrării glomerulare estimate în baza formulei MDRD; durata bolii CV și diametrul atriului stâng (Tabelul 6.2).

Analiza discriminantă, folosind aceste 5 variabile, permite prognosticarea accidentelor vasculare acute în 70,0%, iar absența în 76,92% din cazuri [230; 231]. Astfel, la pacienții din studiul nostru s-a observat corelarea riscului de apariție a accidentelor vasculare acute cu durata patologiei CV, prezența mai frecventă a situațiilor emoționale stresante și a accidentelor vasculare cerebrale în anamneză, scăderea ratei filtrării glomerulare și diametrul atriului stâng.

Tabelul 6.2 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.

Prin urmare, noi am elaborat un scor de predicție a accidentelor vasculare acute, bazat pe 5 variabile. Este un scor simplu, eficient și ieftin și poate fi aplicat la pacienții cu SCR, pentru aprecierea grupelor de risc în apariția accidentelor vasculare acute și utilizarea nu doar de medicii cardiologi și nefrologi, ci și de medicii interniști, neurologi și medici de familie, la diferite etape de diagnostic. Metoda propusă permite depistarea precoce a bolnavilor cu risc sporit de accidente vasculare acute, fapt ce impune o atenție sporită pentru această categorie de pacienți cu posibilă corijare la timp a programului terapeutic.

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 6.2). Deoarece nu ne-am propus o monitorizare mai îndelungată, standardizată a întregului eșantion, acești pacienți nu au fost incluși în studiul mortalității.

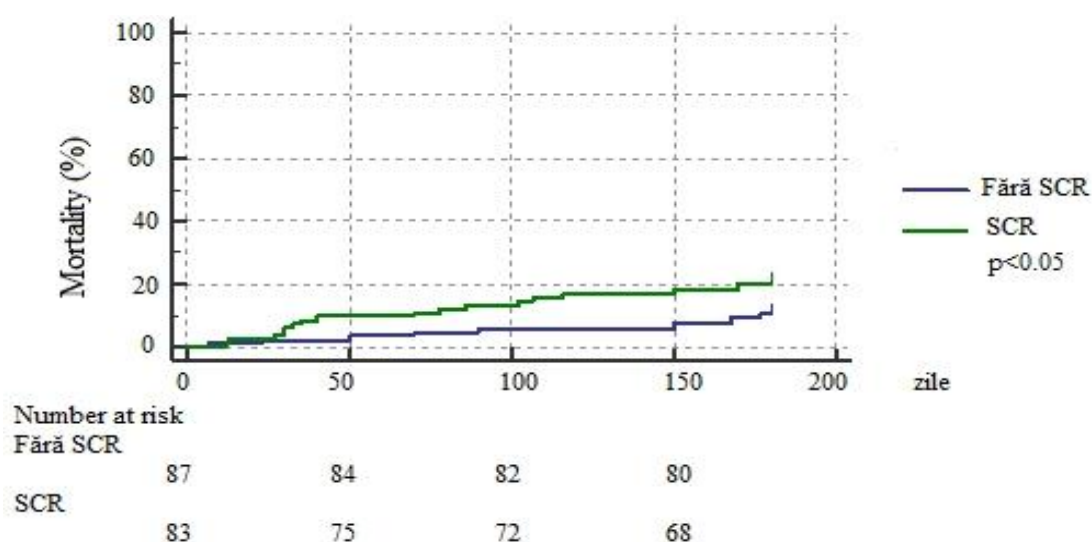


Figura 6.2. Curba Kaplan Meier – mortalitatea la 6 luni la pacienții cu sau fără SCR

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 ($p < 0,05$) (Figura 6.3).

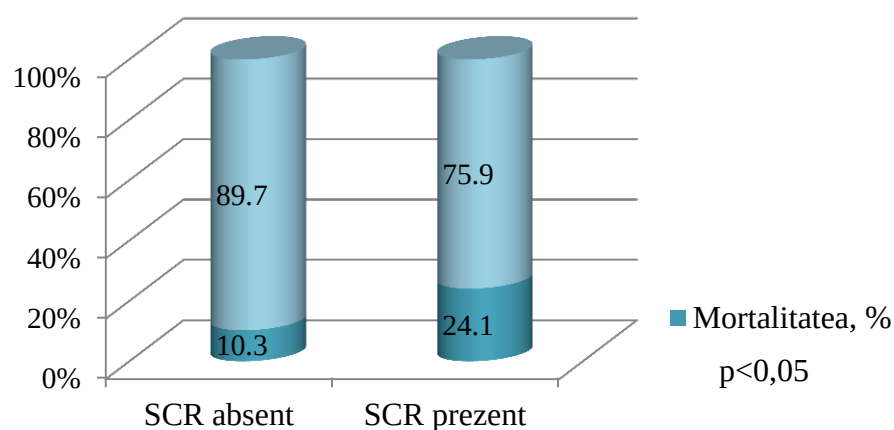


Figura 6.3. Rata mortalității survenite până la 6 luni la pacienți cu SCR

Pacienții decedați au avut vârsta mai avansată – $66,66 \pm 1,69$ ani vs. $64,82 \pm 0,84$ ani pentru supraviețuitori, însă fără diferențe statistic semnificative ($p > 0,05$). Diferențe statistice nu au fost observate nici pentru genul sau mediul de reședință. Durata bolii CV a fost mai mică la pacienții decedați – $11,21 \pm 1,64$ ani vs. $15,59 \pm 1,08$ ani, respectiv ($p < 0,05$), ceea ce sugerează o evoluție mai agresivă a bolii la ei. Nivelul stresului apreciat prin fiecare dintre chestionarele utilizate a fost mai înalt la pacienții la care s-a înregistrat decesul după 6 luni ($p < 0,01$). Insuficiența cardiacă conform clasificării NYHA a fost mai severă cu nivelul hemoglobinei serice mai redus – $119,41 \pm 4,86$ vs. $130,60 \pm 1,59$ g/l ($p < 0,05$) și nivele mai scăzute pentru RFG_{cyscr} – $48,79 \pm 3,42$ vs. $63,82 \pm 1,77$ ml/min ($p < 0,001$) pentru cei cu prognostic nefavorabil.

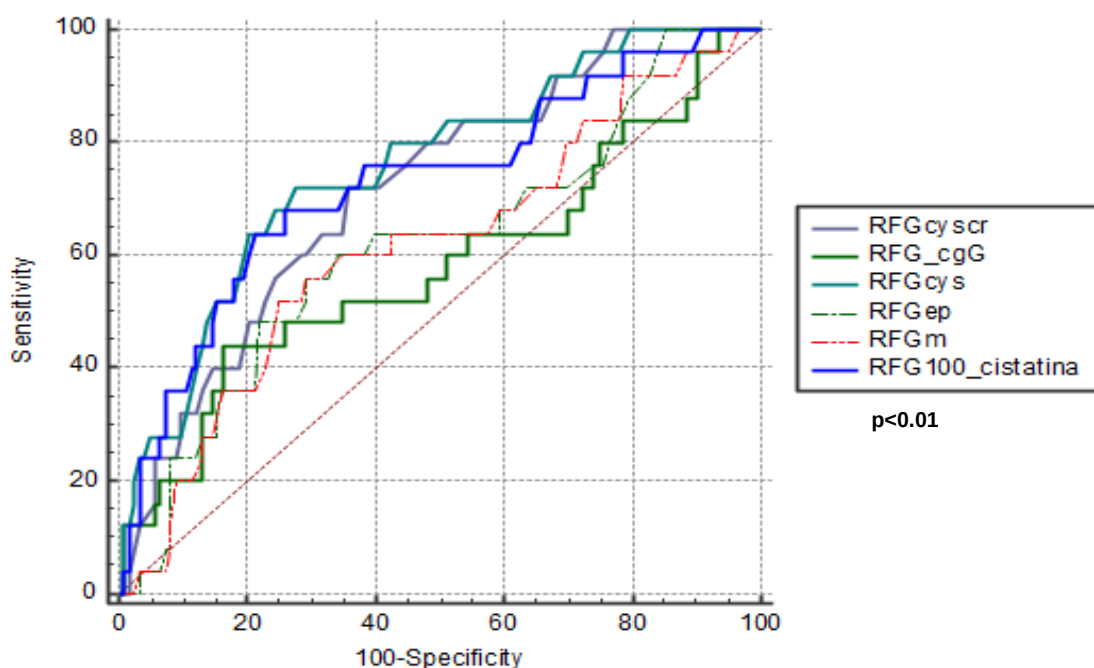


Figura 6.4 Curba ROC comparativă pentru RFG estimată prin diferite formule ($p < 0,01$).

Din datele prezentate în figura 6.4 și tabelul 6.3 putem observa că 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 $0,756 \pm 0,05$ (95% ÎÎ 0,67 - 0,82; $p < 0,01$); urmată de RFG estimată prin formula simplă cu utilizarea Cistatinei C cu AUC de $0,728 \pm 0,06$ (95% ÎÎ 0,65 - 0,79) și RFG estimată prin ecuația EPI în baza Cistatinei C și a creatininei cu AUC de $0,717 \pm 0,05$ (95% ÎÎ 0,64- 0,79). Valoarea cea mai redusă a fost determinată pentru RFG estimată prin ecuația Cockcroft-Gault cu AUC de $0,581 \pm 0,07$ (95% ÎÎ 0,49 - 0,66) (Tabelul 6.3).

Tabelul 6.3 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

Nu au fost înregistrate diferențe semnificative între nivelul creatininei serice de $1,16 \pm 0,08$ mg/dl la decedați vs. $1,07 \pm 0,05$ mg/dl la supraviețuitori ($p > 0,05$), însă au fost diferențe importante între nivelul Cistatinei C ($1,82 \pm 0,13$ mg/dl vs. $1,37 \pm 0,04$ mg/dl, respectiv, $p < 0,01$); și ale acidului uric ($443,87 \pm 21,59$ μ mol/l vs. $380,14 \pm 11,33$ μ mol/l, respectiv, $p < 0,05$). La analiza datelor curbei ROC se observă că nivelul seric al acidului uric este un marker de prognostic important în evoluția SCR cu AUC de 0,7 ($p = 0,002$) (Figura 6.5).

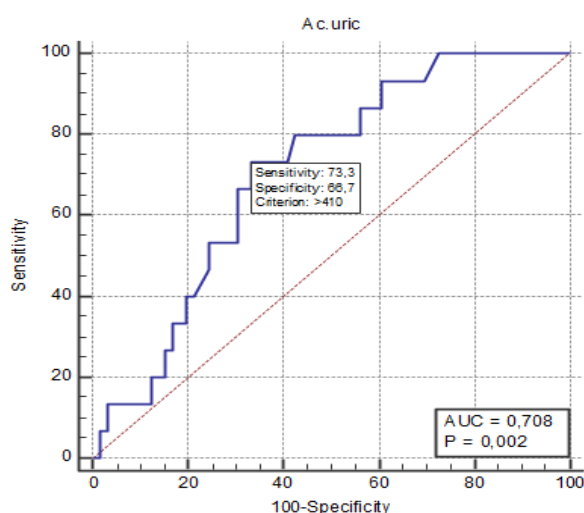


Figura 6.5 Curba ROC de apreciere a valorii prognostice a acidului uric în evoluția SCR

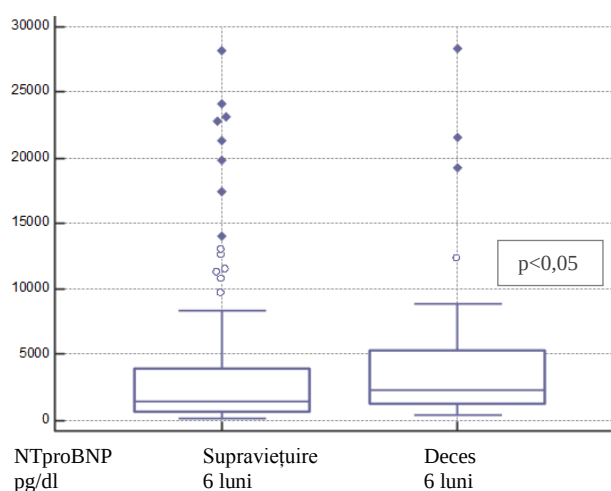


Figura 6.6 Nivelul NT pro-BNP la pacienți cu prognostic nefavorabil

Am continuat investigarea prin analiza parametrilor cardiaci. NT pro-BNP a avut valori de $6024,06 \pm 1422,1$ pg/ml pentru pacienții cu prognostic nefavorabil comparativ cu $3496,87 \pm 419,22$ pg/ml – la ceilalți ($p < 0,05$) (Figura 6.6).

La examenul echocardiografic, la pacienții cu SCR și evoluție nefavorabilă FEVS a fost mai diminuată ($39,93 \pm 1,24\%$ vs. $40,54 \pm 0,63\%$, $p > 0,05$), iar presiunea în artera pulmonară (PSAP) a fost mai crescută ($56,89 \pm 2,09$ mmHg vs. $48,37 \pm 1,17$ mmHg, $p < 0,01$), respectiv, față de pacienții cu evoluție favorabilă.

Ulterior, în rezultatul analizei selective și minuțioase a tuturor parametrilor, s-au evidențiat 7 dintre ei – cei mai importanți, prin care se deosebea semnificativ lotul de pacienți decedați de supraviețuitori. Aceștia au fost: rata filtrării glomerulare estimate în baza RFGe 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 [232; 233]. Ține de menționat aici lucrarea lui Arous Salim (2017), care a studiat rata SCR tip 2 și mortalitatea acestor pacienți, însă fără identificarea parametrilor ce ar putea determina prognosticul nefavorabil [32].

Raquel Pimienta González, (2016) în referință, remarcă valoarea prognostică a afectării renale de diferit grad la pacienți cu IM și IC acută, utilizând datele anamnestice, patologiiile concomitente, parametrii ecocardiografici, indicele masei corporale și revascularizarea percutană. Curbele supraviețuirii au fost estimate utilizând metoda Kaplan-Meier și comparat de testul Mantel. Efectul covariațional a fost evaluat utilizând modelul de regresie Cox[234].

Deși Gonzalez a elaborat 4 modele de predicție a mortalității, cercetarea sa s-a axat pe pacienții cu IC acută, deci SCR tip 1. Această metodă nu permite prognoșticarea impactului afectării renale la pacienți cu ICC (a SCR tip 2). Până la acest moment nu sunt studii care ar fi evaluat prognosticul impactului SCR tip 2 la pacienții cu ICC.

Astfel, în studiul nostru riscul de deces a corelat cu progresarea afectării renale determinate în baza RFGe și a Cistatinei C, durata bolii CV, severitatea ICC, prezența stresului emoțional, scăderea hemoglobinei serice și dificultăților de deplasare a pacientului (Tabelul 6.4). Studiul a demonstrat că afectarea renală asociată cu cea cardiacă ocupă un loc important în evoluția și prognosticul SCR. De asemenea, factori predispozanți pentru prognosticul nefavorabil al SCR cu FEVS intermediară sau redusă sunt: severitatea ICC; prezența stresului emoțional și scăderea nivelului hemoglobinei serice.

Tabelul 6.4 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

Prin urmare, am elaborat un model de predicție a mortalității la pacienții cu SCR tip 2 și FEVS intermediară sau redusă, bazat pe 7 variabile clinice. Este un scor util și relativ simplu ce poate fi aplicat la pacienții respectivi, pentru aprecierea subiecților cu risc crescut de deces. Metoda poate fi utilizată atât de medicii cardiologi, cât și de nefrologi, interniști sau medici de familie. Astfel, metoda propusă permite depistarea precoce a bolnavilor cu SCR și 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.

În rezultatul monitorizării am stabilit că afectarea renală asociată celei cardiace are un impact detrimental în evoluția și prognosticul SCR. Prezența SCR crește rata respitalizării la cei fără afectare renală 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. Rata AVC a fost dublată la pacienții cu SCR și a fost determinată în special de 5 variabile: 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. În studiul dat SCR a fost asociat cu dublarea mortalității CV. Riscul de deces al pacienților cu SCR a crescut odată cu progresarea afectării renale determinate în baza RFG_e și a Cistatinei C, durata bolii CV, severitatea ICC, prezența stresului psihoemoțional, scăderea hemoglobinei serice și dificultăților de deplasare a pacientului.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Prevalența IC simptomatice în populația europeană este 2-3% [4], crescând la $\geq 10\%$ la persoanele în vârstă de >70 de ani [15; 16].

În pofida apariției metodelor de tratament modern în ICC, prognosticul acestor pacienți rămâne rezervat. Rata anuală a mortalității crește paralel cu clasa funcțională (CF): 5-10% pentru CF II, 10-20% pentru CF III și 20-40% pentru CF IV [5]. Studiile de estimare a riscului CV au demonstrat că această categorie de pacienți este foarte eterogenă și este afectată frecvent de comorbidități [2; 1; 23] care afectează durata și calitatea vieții, cresc rata respitalizărilor și mortalitatea [23; 1; 24]. În fiziopatologia insuficienței cardiace rinichiul are un rol crucial, de aceea disfuncția renală este considerată cea mai importantă comorbiditate în IC [25; 23; 26; 27]. Disfuncția renală, fie că a fost definită ca reducerea filtrării glomerulare, ca proteinurie, microalbuminurie sau creșterea creatininei serice, a fost asociată în ultimele decenii cu reducerea supraviețuirii la pacienți cu ICC [25].

În lucrarea dată ne-am propus o cercetare complexă clinico-paraclinică pentru elucidarea particularităților etiologice și clinico-evolutive, posibilităților de diagnostic și impactului sindromului cardiorenal tip 2 la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică în scopul diagnosticării precoce, optimizării conduitei individualizate și îmbunătățirii calității vieții pacienților cu sindrom cardiorenal.

Realizarea studiului a fost efectuată în baza obiectivelor propuse:

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 și supraviețuirii 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.

La prima etapă a cercetării, a fost realizat un studiu retrospectiv, prin examinarea fișelor de observație clinică a 235 pacienți cu ICC și FEVS $\leq 49\%$. Diagnosticul de sindrom cardiorenal a fost stabilit în baza estimării RFG prin ecuația CKD-EPI în baza a Creatininei, astfel, 170 (72,3%) pacienți au avut RFG CKD-EPI în limitele normei sau crescută, având valoarea medie –

86,05±1,1 ml/min/1,73 m² și la 65 (27,7%) pacienți a fost înregistrată RFG CKD-EPI diminuată – 45,8±1,53 ml/min/1,73 m² (p<0,001). Vârsta pacienților cu o rată mai mare de instalare a ICC a fost între 50 și 60 ani (37,71% din lotul general, media 53,69 ani). Pacienții cu SCR au avut vârsta medie mai avansată (72,05 ani) comparativ cu pacienții fără afectare renală, care au avut o vârstă medie de 64,15 ani (p<0,001). Vârsta la debutul BCV a fost mai avansată la pacienții cu SCR – 58,86 vs. 52,74 ani (p<0,001), iar durată a afecțiunilor CV mai îndelungată la pacienții cu afectare renală – 13,19 ani vs. 11,4 ani (p>0,05). În studiul preliminar au predominat bărbații, raportul B:F fiind de 3:2, iar mediul de reședință urban fiind de 80,9% cazuri. La repartizarea/distribuția pe sexe se observă o prevalență crescută a formelor ușoare de BCR G1-G2 în rândul bărbaților (61,7%), în cazul formelor cu afectare renală avansată (BCR G3-G5) fiind mai prevalente în rândul femeilor (53,8%).

Date similare au fost obținute și de McCullough în proiectul KEEP (Kidney Early Evaluation Program) care a descris rata afectării renale în 30% [152]. Rezultate apropiate au fost obținute de Tan și echipa sa, care au relatat o prevalență de 20% a afectării renale la o cohortă de pacienți cu FEVS preponderent scăzută (FEVS <40% în peste 78% cazuri) și vârstă medie de 61,6 ani [153].

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 [138; 154; 156; 157]. Savanții menționează faptul precum că, mai probabil, în cazul respectiv ar exista un fundal multifactorial. În studiul nostru a fost observată corelația SCR cu vârsta, sexul, durata patologiei CV și prezența CPI. Totodată, gravitatea ICC nu a corelat cu gradul afectării renale (r=0,21; p>0,05).

Analiza comparativă a particularităților clino-paraclinice ale SCR a fost realizată pe un lot de 170 de pacienți cu ICC, divizați în două grupuri: 83 de pacienți cu SCR (lot de cercetare) și 87 de pacienți fără SCR (lotul de control). Diagnosticul SCR a fost stabilit în baza estimării RFG. BCR a fost definită ca un RFG <60ml/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 există creștere a ratei și severității mai multor FR CV și apariția modificărilor de laborator caracteristice BCR [170]. Aplicabilitatea criteriilor KDIGO pentru definirea BCR și a afectării renale în ICC a fost deja dovedită pentru pragul eRFG <60ml/min/1,73 m². Acest punct critic a fost utilizat într-o serie de studii în ICC [157; 171] și registre [6; 172] pentru investigarea afectării renale semnificative și a valorii prognostice în raport cu morbiditatea, mortalitatea și rata de respitalizare. Drept formulă etalon pentru 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). 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; ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei C; ecuația MDRD (Modification of Diet în Renal Disease); ecuația clasică Cockcroft-Gault și formula simplă în baza Cistatinei C. La analiza comparativă am observat o variabilitate înaltă între valorile obținute: de la 37,77 ml/min/ m² (obținută prin ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei C) la 70,37 ml/min/ m² (obținută prin ecuația clasică Cockcroft-Gault) pentru lotul de studiu și de la 67,64 ml/min/ m² (obținută prin ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei C) la 125,6 ml/min/ 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.

Datele studiului demonstrează că toate metodele de estimare examinate sunt modele excelente pentru diagnosticul afectării renale la pacienți cu ICC cu excepția metodei de estimare prin ecuația Cockcroft Gault clasică (AUC 0,87, $p < 0,001$) care a fost apreciată ca model bun de estimare, date susținute și analiza valorii $p = 0,0001$.

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.

Am continuat cercetarea prin evaluarea nivelului cistatinei C serice, valoarea medie a căreia a fost de $1,79 \pm 0,06$ mg/dl pentru pacienții cu SCR și de $1,12 \pm 0,02$ mg/dl la cei fără SCR ($p < 0,001$). Sensibilitatea testului a fost de 78,05% și specificitatea de 89,39%. La examinarea curbei ROC pentru aprecierea valorii diagnostice a cistatinei C în SCR, am obținut AUC 0,9 ($p < 0,001$), deci nivelul cistatinei C este un model excelent pentru diagnosticul SCR, însă mai puțin exact comparativ cu RFG. În comparație cu creatinina serică, însă, cistatina C este dezavantajat prin costuri mai ridicate, accesibilitate și numărul limitat al specialiștilor

familiarizați cu valorile de referință ale parametrului sau utilizarea sa în formulele de estimare a RFG [29]. Creatinina serică a rămas ca fiind un "standard de aur" în practica clinică, fiind accesibil și cost-eficient [155; 159]. În studiul prezent, valoarea medie a Creatininei a fost de $1,38 \pm 0,07$ mg/dl pentru pacienții cu SCR și de $0,79 \pm 0,02$ mg/dl la cei fără SCR ($p < 0,001$). Sensibilitatea testului a fost de 78,05% și specificitatea – de 86,36% . 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).

Raportul Cistatinei C la creatinină (RcysC/creat) a declanșat un interes crescut printre cercetători, bazat pe mecanismele fiziopatologice de filtrare [108]. În studiul nostru, la pacienții cu SCR am obținut valori mai mici ale raportului RcysC/creat ($1,49 \pm 0,07$) comparativ cu pacienții fără SCR confirmat ($1,62 \pm 0,15$, $p > 0,05$), ceea ce confirmă că pacienții din lotul control deși nu întrunesc recomandările Conferinței de Consens AQDI pentru diagnosticul SCR [2], manifestă deja disfuncții renale incipiente.

O altă metodă sigură și accesibilă de investigare a rinichilor este ultrasonografia renală. Conform datelor publicate în literatură, în BCR dimensiunile renale sunt de obicei reduse [187]. Toți parametrii ultrasonografici examinați în studiu - lungimea, lățimea, grosimea parenchimului și volumul, au avut valori mai mici la pacienții cu afectare renală comparativ cu lotul de control, deși diferența a fost mai semnificativă statistic în cazul volumului renal: $76,29 \pm 2,69$ cm³ vs. $91,38 \pm 3,39$ cm³ ($p < 0,001$) în cazul RS și $71,06 \pm 2,59$ cm³ vs. $85,9 \pm 3,41$ cm³ ($p < 0,001$) în cazul RD.

Datele raportate în literatură privind relația dintre parametrii ecocardiografici și nivelul RFG sunt contradictorii. Unele studii au descris rolul nivelului FEVS în dezvoltarea afectării renale în ICC (preponderent în IC acută) [189], studiul nostru, însă, nu a arătat o legătură între parametrii ecocardiografici și prezența afectării renale, deși au fost înregistrate 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. Date similare au fost obținute și de către Palazzuli care nu a observat diferențe statistice semnificative între grupuri [179]. Valoarea FEVS nu poate fi folosită în calitate de test pentru diagnosticul SCR la pacienții cu ICC cu FEVS intermediară sau redusă, aria sub curba ROC - 0,55 ($p > 0,05$). Nivelul FEVS nu a corelat cu rata filtrării glomerulare sau cu prezența SCR.

În rezultatul analizei NT-proBNP, valori crescute au fost apreciate la toți participanții studiului, însă mai evidentă la pacienții cu afectare renală $5283,24 \pm 727,22$ pg/ml vs $2635,03 \pm 427,56$ pg/ml în grupul fără SCR ($p < 0,01$). De asemenea, s-a obținut o corelație inversă, statistic semnificativă dintre nivelul NT-proBNP și rata filtrării glomerulare ($r = 0,33$; $p < 0,01$). DeFilippi și Fink în 2005 au observat că nivelul NT-proBNP este foarte sensibil la diminuarea clearance-ului renal [192]. Un alt studiu susține că datorită acestei influențe renale, interpretarea nivelurilor NT-proBNP ar putea fi mai dificilă la pacienții cu RFG 60 ml/min/ $1,73$ m² [194]. Studiul PRIDE, însă, au demonstrat că nivelul NT-proBNP la pacienții cu RFG 60 ml/min/ $1,73$ m² este predictor important, independent [193] cu valoare prognostică și corelație NT-pro BNP, se aplica și la nivele înalte ale creatininei, chiar dacă este necesară aplicarea unor valori cut-off mai înalte [192], pe când la pacienții fără afectare renală sau cu disfuncție ușoară nu a fost depistată o relație semnificativă între NT-proBNP și RFG [195].

În studiu am identificat predictorii clinici pentru apariția SCR. În baza acestor rezultate a fost elaborată o metoda de apreciere a riscului pentru instalarea SCR tip 2. Aceasta metodă este simplă, eficientă și ieftină, și poate fi aplicată pacienților cu ICC, pentru aprecierea grupelor de risc. Astfel, la pacienții din studiul nostru s-a observat creșterea riscului pentru instalarea SCR odată cu avansarea în vârstă, creșterea duratei bolii CV, progresia ICC, prezența fibrilației atriale, prezența CPI, creșterii valorilor NT-proBNP, hormonului tireotrop și a 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. Predictorii clinici și de laborator ai SCR au fost examinați în unele studii precedente. Forman (2004) a studiat rata afectării renale la pacienți spitalizați cu ICC reușind să dezvolte un model de predicție a afectării renale cu sensibilitatea – 81% și specificitatea – 62% [155]. Eficiența acestei metode se poate datora utilizării Creatininei, care este markerul de bază pentru diagnosticul afectării renale, deci ar fi necesară o precizare: este aceasta o metodă de predicție sau o metodă mai complicată de diagnostic. În plus, evoluția ICC nu este liniară, ci se asociază frecvent cu decompensări și acutizări ale ICC, fapte ce induc episoade de insuficiență renală acută cu creșterea marcată, chiar dacă temporară, a creatininei. Aplicarea metodei elaborate de Forman în această situație va avea un rezultat fals pozitiv.

În literatura științifică de specialitate sunt din ce în ce mai frecvent întâlnite publicații direcționate spre cercetarea calității vieții pacienților cu diferite patologii [123]. Este bine cunoscut impactul negativ al ICC asupra prognosticului și a calității vieții pacientului [132] [131], însă studiul calității vieții [130] și a factorilor psihosociali [12] pentru pacienții cu boli

cardiorenale a fost oarecum neglijat [14]. 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], în plus, a fost recunoscut rolul stresului mental în apariția evenimentelor CV (atât fatale, cât și non-fatale) și agravarea IC, indiferent de vârstă și/sau fracția de ejeție [14]. Rezultatele cercetării noastre confirmă că la pacienții cu SCR activitățile fizice obișnuite zilnice, efectuate de-a lungul zilei influențează mai evident capacitatea de muncă comparativ cu pacienții fără SCR, prin reducerea timpului acordat muncii sau altor activități din cauza dificultății de realizare. Peste 50% dintre pacienții ambelor loturi suportă stres psihoemoțional de intensitate crescută. SCR influențează semnificativ calitatea vieții, statutul psihoemoțional și fizic al pacientului, aducând un aport independent major în dereglările fizico-motorii. La pacienții cu SCR am observat afectarea mai accentuată a stării de vitalitate, a stării emoționale manifestate prin depresie, anxietate, nefericire și nivelul redus al vitalității legate atât de problemele cardiace cât și de disfuncția renală. Datele obținute prin evaluarea SF-36, GWB, SRRS și PSS-10 demonstrează faptul că nivelul stresului înregistrat a fost mai mic 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. Corelație semnificativă a SCR a fost obținută cu nivelul stresului perceput ($r=0,43$; $p<0,001$).

Datele din literatura existentă au descris impactul negativ al afectării funcției renale asupra evoluției ICC indiferent de parametrul prognostic studiat (endpoint) [44; 159; 6; 221]. Disfuncția renală în ICC determină nu doar creșterea mortalității generale [44; 159], dar și a mortalității CV [44; 221; 222], mortalității intraspitalicești [223], mortalității la 30 de zile [224], ratei de respitalizare [29] și duratei spitalizării [155].

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 cu afectare renală și 32 (38,78%) dintre pacienții fără afectare renală 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 cardio-/cerebrovasculare 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. După analiza minuțioasă a factorilor de risc, am identificat factorii predictorii pentru apariția evenimentelor vasculare acute. Analiza discriminantă, folosind aceste 5 variabile, permite prognosticarea accidentelor vasculare acute în 70,0%, iar absența 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. Prin urmare, noi am elaborat un model de predicție a accidentelor vasculare acute, bazat pe 5 variabile. Este un scor simplu, eficient, ieftin și poate fi aplicat la pacienții cu SCR, pentru aprecierea grupelor de risc în apariția accidentelor vasculare acute și utilizarea nu doar de medicii cardiologi și nefrologi, ci și de medicii interniști, neurologi și medici de familie, la diferite etape de diagnostic. Metoda propusă permite depistarea precoce a bolnavilor cu risc sporit de accidente vasculare acute, fapt ce impune o atenție sporită pentru această categorie de pacienți cu posibilă corijare la timp a programului terapeutic.

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.

La analiza parametrilor cardiaci am observat valori crescute ale NT pro-BNP $6024,06 \pm 1422,1$ pg/ml pentru pacienții cu prognostic nefavorabil comparativ cu $3496,87 \pm 419,22$ pg/ml – la ceilalți ($p < 0,05$), iar nivelul FEVS a avut o tendință de scădere $39,93 \pm 1,24\%$ vs. $40,54 \pm 0,63\%$ la pacienții cu prognostic nefavorabil.

În rezultatul analizei selective a parametrilor, s-au evidențiat 7 dintre ei – cei mai importanți, printre care se deosebeau semnificativ pacienții decedați de supraviețuitori. Analiza discriminantă, folosind aceste 7 variabile, permite prognozarea decesului în 78,72%, iar absența lui în 79,31% din cazuri. Exista studii care au examinat rata SCR tip 2 și mortalitatea acestor pacienți, însă fără identificarea parametrilor ce ar putea determina prognosticul nefavorabil (SALIM, 2017.); de asemeni exista studii care au remarcat valoarea prognostică a afectării renale de diferit grad la pacienți cu IM și IC acută, utilizând datele anamnestice, patologiiile concomitente, parametrii ecocardiografici, indicele masei corporale și revascularizarea percutană [234]. Aceste metode nu permit prognoșticarea impactului afectării renale la pacienți cu ICC (a SCR tip 2). Până la acest moment nu sunt studii care ar fi evaluat impactul prognostic al SCR tip 2 la pacienții cu ICC.

Cercetarea prezentă a demonstrat că afectarea renală asociată cu cea cardiacă ocupă un loc important în evoluția și prognosticul SCR. Riscul de deces a crescut odată cu progresarea afectării renale determinate în baza RFG_e și a Cistatinei C, durata bolii CV, severitatea ICC, prezența stresului emoțional, scăderea hemoglobinei serice.

În baza acestor parametri am elaborat un model matematic de predicție a mortalității la pacienții cu SCR tip 2 și FEVS intermediară sau redusă. Este un scor util și relativ simplu ce poate fi aplicat la pacienții respectivi, pentru aprecierea subiecților cu risc crescut de deces. Metoda permite depistarea precoce a bolnavilor cu SCR și 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.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

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 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} performanța 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, $5283,24 \pm 727,22$ pg/ml vs. $2635,03 \pm 427,56$ 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 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 ejeție 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_{mrd} 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 I 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., BAGSHAW, S.M. 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., HOUSE, A.A., KELLUM, J.A., RONCO, C., MCCULLOUGH, P.A. 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). În: *Contrib Nephrol*. 2013, 182:117-36. ISSN:1662-2782.
3. RANGASWAMI, J., BHALLA, V., BLAIR, J.E.A., CHANG, T.I., COSTA, S., LENTINE, K.L., LERMA, E.V. et al. on behalf of the American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Clinical Cardiology. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. In: *Circulation*. 2019;139:e840–e878. ISSN:1524-4539,
4. VATAMAN, E., LÎȘÎL, D., JALBA, U. *Protocol clinic național „Insuficiență cardiacă cronică la adult”*. Chișinău, 2014. 53 p.
5. PONIKOWSKI, P., VOORS, A.A., ANKER S.D. 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, pp. 2129–2200. ISSN:1879-0844.
6. HEYWOOD, J.T., FONAROW, G.C., COSTANZO, M.R., MATHUR, V.S., WIGNESWARAN, J.R., WYNNE, J. 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., BRISCO-BACIK, M.A.
Worsening Renal Function and Mortality in Heart Failure: Causality or Confounding? In: *Circ Heart Fail*. 2017.pii: e003835. ISSN: 1941-3289

9. JACKSON, C.E., SOLOMON, S.D., GERSTEIN, H.C., ZETTERSTRAND, S., OLOFSSON, B., MICHELSON, E.L., GRANGER, C.B., SWEDBERG, K., PFEFFER, M.A., YUSUF, S., MCMURRAY, J.J. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. In: *Lancet*. 2009. 374(9689):543-50. ISSN:1474-547X.
10. RANGASWAMI, J., SOMAN, S., MCCULLOUGH, P.A. Key updates in Cardio-Nephrology from 2018: springboard to a bright Future. In: *Rev Cardiovasc Med*. 2018. 30;19(4):113-116. ISSN: 1530-6550
11. DE VECCHIS, R., BALDI, C. Cardiorenal syndrome type 2: from diagnosis to optimal management. In: *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2014, 10, pp. 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. В: *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*. [Interactiv] 2013. [Citat: 22 01 2017.] <http://193.231.20.119/doctorat/teza/fisier/1146>.
15. MOSTERD, A., HOES A.W. Clinical epidemiology of heart failure. In: *Heart*. 2007, 93, pp. 1137–1146, ISSN 0007-0769.
16. ADAMO, M., LOMBARDI, C.M., METRA, M. November 2019 at a glance. Chronic and acute heart failure: from epidemiology to treatment. In: *Eur J Heart Fail*. 2019 Nov;21(11):1297-1298. ISSN:1879-0844.
17. BLEUMINK, G.S., KNETSCH, A.M., STURKENBOOM, M.C., STRAUS, S.M., HOFMAN, A., DECKERS, J.W., WITTEMAN, J.C., STRICKER, B.H. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. În: *Eur Heart J*. 2004, 25(18), pp.1614-1619. ISSN:1522-9645.
18. RUTTEN, F.H., CRAMER, M.J., GROBBEE, D.E., SACHS, A.P., KIRKELS, J.H. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. In: *Eur Heart J*. 2005: 26, pp.1887–1894 ISSN:1522-9645.

19. VAN RIET, E.E., HOES, A.W., WAGENAAR, K.P., LIMBURG, A., LANDMAN, M.A. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. In: *Eur J Heart Fail*. 2016. 18(3), pp. 242-52. ISSN:1522-9645.
20. MAGGIONI, A.P., DAHLSTRÖM, U., FILIPPATOS, G., CHIONCEL, O., LEIRO, M.C., DROZDZ, J., FRUHWALD, F., GULLESTAD, L., LOGEART, D., FABBRI, G., URSO, R. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot), In: *Eur J Heart Fail*. 2013; 15, pp. 808–817. ISSN: 1879-0844.
21. POCOCK, S.J., ARITI, C.A., MCMURRAY, J.J., MAGGIONI, A., KØBER, L., SQUIRE, I.B. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. In: *Eur Heart J*. 2013; 34: 1404–1413. ISSN:1522-9645.
22. GERBER, Y., WESTON, S.A., REDFIELD, M.M., CHAMBERLAIN, A.M., MANEMANN, S.M., JIANG, R., KILLIAN, J.M., ROGER, V.L. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. In: *JAMA Intern Med*. 2015;175: 996–1004. ISSN:2168-6114.
23. DAMMAN, K., VALENTE, M.A., VOORS, A.A., O'CONNOR, C.M., VAN VELDHUISEN, D.J., HILLEGE, H.L. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. In: *European Heart Journal*. 2014;35, pp. 455–469. ISSN:1522-9645.
24. BUENO, H., ROSS, J.S., WANG, Y., CHEN, J., VIDÁN, M.T., NORMAND, S.L., CURTIS, J.P., DRYE, E.E., LICHTMAN, J.H., KEENAN, P.S., KOSIBOROD, M., KRUMHOLZ, H.M. Trends in length of stay and short-term outcomes among Medicare patients hospitalized for heart failure. In: *JAMA*. 2010;303:2141 – 2147. ISSN:1538-3598.
25. BOERRIGTER, G., HOCHER, B., LAPP, H. Changes in Renal Function in Congestive Heart Failure. In: *Curr Heart Fail Rep*. 2013. 10:285–295. ISSN:1546-9549.
26. MOGENSEN, U.M., ERSBOLL, M., ANDERSEN, M. Clinical characteristics and major co-morbidities in heart failure patients more than 85 years of age compared with younger age groups. In: *Eur J Heart Fail*. 2011;13:1216 – 1223. ISSN: 1879-0844.
27. PREETI, J., ALEXANDRE, M., PUPALAN, I., MERLIN, T.C., RONCO, C. Chronic Heart Failure and Comorbid Renal Dysfunction - A Focus on Type 2 Cardiorenal Syndrome. In: *Current Cardiology Reviews*. 2016, 12, 186-194. ISSN:1875-6557.

28. CLARK, H., KRUM, H., HOPPER, I. Worsening renal function during renin–angiotensin–aldosterone system inhibitor initiation and long-term outcomes in patients with left ventricular systolic dysfunction. In: *European journal of heart failure*. 2014;16:41–48. ISSN: 1879-0844.
29. DAMMAN, K., TESTANI, J. The kidney in heart failure: an update. In: *European Heart Journal*. 2015: 36, 1437–1444. ISSN:1522-9645.
30. MAKEEBA E.P., ШУТОВ А. М., СЕРОВ В. А., ТРОШЕНКИНА О. В. Хроническая болезнь почек влияет на прогноз и стоимость стационарного лечения больных с хронической сердечной недостаточностью. În: *Нефрология*. 2010. Том 14. №, pp. 52-55. ISSN 15616274.
31. LAWSON, C.A., TESTANI, J.M., MAMAS, M., DAMMAN, K., JONES, P.W., TEECE, L., KADAM, U.T. Chronic kidney disease, worsening renal function and outcomes in a heart failure community setting: A UK national study. In: *Int J Cardiol*. 2018;267:120-127. ISSN: 0167-5273.
32. SALIM, A., BENOUNA, M.E.G., HABBAL, R., EL MOURID, M. Cardiorenal Syndrome Type 2: A Strong Prognostic Factor of Survival. In: *Int. J. Cardiovasc. Sci*. 2017: 30(5):425-432. ISSN: 2359-4802.
33. 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.
34. NICE Clinical guideline. Chronic kidney disease in adults: assessment and management (CG182). *National Institute for Health and Care Excellence*. [Interactiv] Iulie 2014. [Citat: 2 februarie 2015.] <https://www.nice.org.uk/guidance/CG182>.
35. Investigatorii SOLVD, YUSUF, S., PITT, B., DAVIS, C.E., HOOD, W.B., COHN, J.N. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. In: *The New England journal of medicine*. 1992; 327:685–691. ISSN:1533-4406.
36. KAZANCIOĞLU, R. Risk factors for chronic kidney disease: an update. In: *Kidney Int Suppl*. 2013; 3(4): 368–371. ISSN: 2157-1716.
37. GARCIA-DONAIRE, G., RUILUPE, L.M. Cardiovascular and Renal Links along the Cardiorenal Continuum. *International journal of nephrology*. [Interactiv] 31 03 2011. [Citat: 14 12 2014.] doi: 10.4061/2011/975782. ISSN:2090-2158.
38. MCCULLOUGH, P.A., KELLUM, J.A., HAASE, M., MÜLLER, C., DAMMAN, K., MURRAY, P.T., CRUZ, D., HOUSE, A.A. et al. Pathophysiology of the Cardiorenal

Syndromes: Executive Summary from the Eleventh Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). In: *Contributions to nephrology*. 2013, Vol. 182, pp 82–98. ISSN:1662-2782.

39. PATEINAKIS, P., PAPAGIANNI, A. Review Article: Cardiorenal Syndrome Type 4—Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Kidney Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Management. In: *International Journal of Nephrology*. [Interactiv] 3 01 2011. [Citat: 16 12 2014.] <http://dx.doi.org/10.4061/2011/938651>. ISSN:2090-2158.

40. BERBARI, A.E., MANCIA, G. *Cardiorenal Syndrome: Mechanisms, Risk and Treatment*. Springer Milan. 2014. ISBN 978-88-470-1463-3.

41. LORDSLEEM, A., GUEIROS, A.P., GUEIROS, J.E., MARKMAN FILHO, B., VICTOR, E.G. Cardiac evaluation of patients with chronic kidney disease: what lessons? 34(1), pp. 8-15, In: *Jornal brasileiro de nefrologia J Bras Nefrol*. 2012;34(1):8-15. ISSN:2175-8239.

42. WANG, Y., KATZMARZYK, P.T., HORSWELL, R., ZHAO, W. Kidney function and the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. In: *Kidney International*. 2014. 85:1192–1199. ISSN:1523-1755.

43. BARRY, W. Cardiorenal Risk Factors., In: *The American Journal of the Medical Sciences*. 2010: 340(1):25–29. ISSN: 0002-9629..

44. HILLEGE, H.L., NITSCH, D., PFEFFER, M.A. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. In: *Circulation*. 2006; vol. 113, no. 5, pp. 671–678. ISSN:1524-4539.

45. БАХТИЯРОВА, Г.К. Кардиоренальный синдром у лиц молодого возраста - описание клинического случая. In: *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan*. 2014, 1(31) Spl.1. ISSN 2313-1519.

46. BRAAM, B., JOLES, J.A., DANISHWAR, A.H., GAILLARD, C.A. Cardiorenal syndrome—current understanding and future perspectives. In: *Nature reviews. Nephrology*. 2010. 10(1), pp. 48-55. ISSN:1759-507X.

47. DI LULLO, L., BELLASI, A., BARBERA, V., RUSSO, D., RUSSO, L., DI IORIO, B., COZZOLINO, M., RONCO, C. Pathophysiology of the cardio-renal syndromes types 1–5: An update. In: *Indian Heart Journal*. 2017. 69(2), pp. 255-265. ISSN:0019-4832.

48. RONCO, C., RONCO, F., MCCULLOUGH, P.A. A Call to Action to Develop Integrated Curricula in Cardiorenal Medicine. In: *Blood purification*. 2017. 44, pp. 251–259. ISSN:1421-9735.

49. NERPIN, E., INGELSSON, E., RISÉRUS, U., SUNDSTRÖM, J., ANDREN, B., JOBS, E. The association between glomerular filtration rate and left ventricular function in two independent community-based cohorts of elderly. In: *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29, pp. 2069–2074,. ISSN:1460-2385.
50. TENTOLOURIS, N., ELEFThERIADOU, I. Diabetes mellitus doubles the risk of type 2 cardiorenal syndrome:results from the NHANES trial. In: *Hellenic Journal of Cardiology*. 2017. 58, pp. 348-349. ISSN:2241-5955.
51. BAGSHAW, S.M., CRUZ, D.N., ASPROMONTE, N., DALIENTO, L., RONCO, F., SHEINFELD, G., et al. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. In: *Nephrol Dial Transplan*. 2010. 25, pp.1406–1416. ISSN:1460-2385.
52. MCCULLOUGH, P.A., KELLUM, J.A., MEHTA, R.L., MURRAY, P.T., RONCO, C. Pathophysiology of the Cardiorenal Syndromes: Executive Summary from the Eleventh Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). In: *Contributions to nephrology*. 2013. 182, pp. 82–98. ISSN:1662-2782 .
53. SHAH, B.N., GREAVES, K. The Cardiorenal Syndrome: A Review doi: 10.4061/2011/920195. In: *International Journal of Nephrology*. [Interactiv] 2011. [Citat: 05 01 2015.] doi: 10.4061/2011/920195. ISSN:2090-2158.
54. BIVOL, E., GRIB, I., SASU, B. Update on type 2 cardiorenal syndrome. În: *Curierul medical*. 2015; Vol. 58, No 6. ISSN: 1810-1852.
55. ARDELEAN L., LUNCEANU, I., NIIU, M, POPESCU, R. Testul de șase minute. 4, În: *Revista medicală română*. 2012, Vol. LIX. ISSN 2069-606X.
56. Riley, M., McParland, J., Stanford, C.F., et al. Oxygen consumption during corridor walk testing in chronic cardiac failure. In: *Eur Heart J*. 1992;13:789–93. ISSN:1522-9645.
57. Yueh-Chi, C., și alții. Validating the 6-minute walk test as an indicator of recovery in patients undergoing cardiac surgery. In: *Medicine*. 2018. 97:42- e12925. ISSN: 1357-3039. doi: 10.1097/MD.00000000000012925. ,
58. TEODORU, M., TEODORU, A., ORGA-DUMITRIU, D., TĂNĂSESCU C., MANIȚIU, I. Rolul imagisticii în managementul sindromului cardiorenal. În: *Acta Medica Transilvanica*. 2012; Vol. II.(2) pp.80. ISSN: 2285-70799.
59. CLERICO, A., PASSINO, C., FRANZINI, M., EMDIN, M. Cardiac biomarker testing in the clinical laboratory: Where do we stand?General overview of the methodology with special emphasis on natriuretic peptides. In: *Clin Chimica Acta*. 2015. 443, pp.17-24. ISSN:1873-3492 .

60. University of Iowa Health Care. *N-terminal-pro-BNP. The University of Iowa Department of Pathology Laboratory Services Handbook*. [Interactiv] 14 12 2017. [Citat: 11 01 2018.] doi: http://www.healthcare.uiowa.edu/path_handbook/handbook/test2621.html.
61. JANUZZI, J.L., VAN KIMMENADE, R., LAINCHBURY, J., BAYES-GENIS, A., ORDONEZ-LLANOS, J., SANTALO-BEL, M., PINTO, Y.M., RICHARDS, M. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. In: *European heart journal*. 2006. 27(3), pp. 330-7. ISSN:1522-9645.
62. LIU, P.P. Cardiorenal syndrome în heart failure: A cardiologist's perspective. In: *The Canadian journal of cardiology*. 2008. 24(Suppl B), pp. 25B-29B., ISSN:1916-7075.
63. ANWARUDDIN, S., LLOYD-JONES, D., BAGGISH, A. Renal Function, Congestive Heart Failure, and Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Measurement. In: *Journal of the American College of Cardiology*. 2006, Vol. 47(1), pp.91–97. ISSN:1558-3597.
64. WANG, T.J., LARSON, M.G., LEVY, D., LEIP, E.P., BENJAMIN, E.J., WILSON, P.W. et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. In: *Am.J.Cardiol*. 2002. 90(3):254-258. ISSN: 0002-9149.
65. SARZANI, R., DESSI-FULGHERI, P., PACI, V.M., ESPINOSA, E., RAPPELLI, A. Expression of natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues. In: *J.Endocrinol.Invest*. 1996. 19(9):581-585. ISSN: 1720-8386.
66. BIVOL, E. Rolul biomarkerilor în diagnosticul sindromului cardiorenal tip 2. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2016. 2(66), pp 82-87. ISSN: 1729-8687.
67. WANG, T.J., LARSON, M.G., KEYES, M.J., LEVY, D., BENJAMIN, E.J., VASAN, R.S. Association of Plasma Natriuretic Peptide Levels With Metabolic Risk Factors in Ambulatory Individuals. In: *Circulation*. 2007; 115(11), pp.1345-53. ISSN:1524-4539.
68. SHADMAN, R., ALLISON, M.A., CRIQUI, M. Glomerular Filtration Rate and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide as Predictors of Cardiovascular Mortality in Vascular Patients. In: *J Am Coll Cardiol*. 2007, Vol. 49. 22, pp. 2172–81. ISSN:1558-3597.
69. ABRAHAM, W.T., ADAMS, K.F., FONAROW, G.C., COSTANZO, M.R., BERKOWITZ, R.L., LEJEMTEL, T.H., CHENG, M.L., WYNNE, J. et al. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). In: *J Am Coll Cardiol*. 2005:46(1), pp. 57-64. ISSN:1558-3597.

70. BAGSHAW, S.M. Epidemiology of cardiorenal syndromes. In: *Contributions to nephrology*. 2010: 165, pp. 68-82. ISSN:1662-2782 .
71. SCHOU, M., DALSGAARD, M.K., CLEMMESSEN, O., DAWSON, E.A., YOSHIGA, C.C., NIELSEN, H.B. et al. Kidneys extract BNP and NT-proBNP in healthy young men. In: *J.Appl.Physiol*. 2005; 99(5): 1676-1680., ISSN:1522-1601.
72. TAKAMI, Y., HORIO, T., IWASHIMA, Y., TAKIUCHI, S., KAMIDE, K., YOSHIHARA, F. et al. Diagnostic and prognostic value of plasma brain natriuretic peptide in non-dialysis-dependent CRF. In: *American Journal of Kidney Diseases*. 2004. 44(3):420-428. ISSN: 0272-6386.
73. WAHL, H.G., GRAF, S., RENZ, H., FASSBINDER, W. Elimination of the cardiac natriuretic peptides B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP by hemodialysis. In: *Clin.Chem*. 2004; 50(6):1071-1074. ISSN:1530-8561.
74. LUCHNER A, HENGSTENBERG, C., LOWEL, H., RIEGGER, G.A., SCHUNKERT, H., HOLMER, S. Effect of compensated renal dysfunction on approved heart failure markers: direct comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP. In: *Hypertension*. 2005, 46(1):118-123. ISSN:1524-4563.
75. STOKES, N.R., DIETZ, B.W., LIANG, J.J. Cardiopulmonary laboratory biomarkers in the evaluation of acute dyspnea. In: *Open Access Emerg Med*. 2016. 8, pp. 35-45. ISSN: 1179-1500.
76. *Laborator Synevo. Referințele specifice tehnologiei de lucru utilizate*. Catalog. 2017.
77. CLERICO, A., ZANINOTTO, M., PRONTERA, C., GIOVANNINI, S., NDREU, R., FRANZINI, M., ZUCHELLI, G.C., PLEBANI, M. State of the art of BNP and NT-proBNP immunoassays: the CardioOrmoCheck study. In: *Clin Chim Acta*, 2012:414, pp.112–9. ISSN:1873-3492.
78. IWANAGA, Y., MIYAZAKI, S. Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and Biomarkers An Integrated Viewpoint. In: *Circulation Journal*. 2010, 74, pp.1274–1282. ISSN : 1347-4820.
79. NIIZUMA, S., IWANAGA, Y., YAHATA, T., MIYAZAKI, S. Renocardiovascular Biomarkers: from the Perspective of Managing Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease. In: *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2017, 4: 10. ISSN:2297-055X.
80. MCCULLOUGH, P.A., TUMLIN, J.A., SZERLIP, H., VIJAYARAGHAVAN, K., JYOTHINAGARAM, S., RAUSCH, J.F. Cardiorenal Syndromes: Advances in Determining Diagnosis, Prognosis, and Therapy. In: *J Cardiovasc Dis Diagn*. 2015. 3:5. ISSN: 2329-9517.

81. CHOUDHARY, R., GOPAL, D., KIPPER, B.A., DE LA PARRA LANDA, A., ARAMIN H., LEE, E., SHAH, S., MAISEL, A.S. Cardiorenal biomarkers in acute heart failure. In: *Journal of Geriatric Cardiology*. 2012. 9, pp. 292–304, ISSN:1671-5411.
82. FU, S., ZHAO, S., YE, P., LUO, L. Biomarkers in Cardiorenal Syndromes. *BioMed Research International*. [Interactiv] 2018. [Citat: 23 11 2018.] <https://doi.org/10.1155/2018/9617363>. ISSN:2314-6141.
83. TAGLIER, N., KOENIG, W., KASKI, J.C. Cystatin C and Cardiovascular Risk. In: *Clinical Chemistry*. 2009, Vol. 55. 11; 1932–1943. ISSN:1530-8561.
84. SPANAUS, K.S., KOLLERITS, B., D RITZ, E., HERSBERGER, M. Serum Creatinine, Cystatin C, and β -Trace Protein in Diagnostic Staging and Predicting Progression of Primary Nondiabetic Chronic Kidney Disease. In: *Clinical Chemistry*. 2010; 56. 5:740–749. ISSN:1530-8561.
85. SHANKAR, A., TEPPALA, S. Relationship Between Body Mass Index and High Cystatin Levels Among US Adults. In: *The Journal of Clinical Hypertension*. 2011; 13:12. ISSN:1751-7176.
86. BEVC S., HOJS R., EKART R., ZAVRSNIK M. Simple Cystatin C Formula for Estimation of Glomerular Filtration Rate in Overweight Patients with Diabetes Mellitus Type 2 and Chronic Kidney Disease. In: *Experimental Diabetes Research*. [Interactiv] 2012. [Citat: 11 05 2017.] doi:10.1155/2012/179849. ISSN:1687-5303.
87. GREAVU M., RĂDOI M. Rolul cistatinei c versus creatinina ca marker endogen al funcției renale. În: *Jurnal Medical Brasovean*. 2014; 1: 25-28. ISSN:2247-4706.
88. KNIGHT, E.L., VERHAVE, J.C., SPIEGELMAN, D., HILLEGE, H.L., DE ZEEUW, D., CURHAN, G.C., DE JONG, P.E. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. In: *Kidney international*, 2004, Vol. 65(4):1416-21. ISSN:1523-1755 .
89. TSIGOU, E., PSALLIDA, V., DEMPONERAS, C., BOUTZOUKA, E., BALTOPOULOS, G. Role of New Biomarkers: Functional and Structural Damage. *Critical Care Research and Practice*. [Interactiv] 2013. [Citat: 15 11 2017.] <http://dx.doi.org/10.1155/2013/361078>. ISSN: 2090-1313.
90. MCPHERSON, R.A., PINCUS, M.R., HENRY, J.B. *Evaluation of Renal Function, Water, Electrolytes and Acid-Base Balance* . In *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. In: Saunders Elsevier 21-Ed, 153-154, 2007. ISBN:9781416002871.

91. EKNOYAN, G., LEVIN, N.W. Impact of the New K/DOQI Guidelines. In: *Blood Purif.* 2002; 20:103–108. ISSN:1421-9735.
92. GASPARI, F., PERICO, N., MATALONE, M. et al. Precision of plasma clearance of iohexol for estimation of GFR in patients with renal disease. In: *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9:310-3. ISSN:1555-905X.
93. MULLIGAN, J.S., BLUE, P.W., HASBARGEN, J.A. Methods for measuring GFR with technetium-99m-DTPA:an analysis of several common methods. In: *J Nuci Med.* 1990; 31:1211-9. ISSN: 2159-662X.
94. MICHELS, W.M., GROOTENDORST, D.C., VERDUIJN, M., ELLIOTT, E.G., DEKKER, F.W., KREDIET, R.T. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. In: *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5(6):1003-9. ISSN:1555-905X.
95. RÁCZ, O., LEPEJ, J., FODOR, B., LEPEJOVÁ, K., JARČUŠKA, P., KOVÁČOVÁ, A. and The Hepameta Study Group. Pitfalls in the Measurements and Assesment of Glomerular Filtration Rate and How to Escape them. In: *EJIFCC.* 2012; 23(2): 33–40. ISSN:1650-3414.
96. McALISTER, F.A., EZEKOWITZ, J., TARANTINI, L., SQUIRE, I., KOMAJDA, M., BAYES-GENIS, A.,et al. Investigators. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). Renal dysfunction in patients with heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: impact of the new Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration Group formula. In: *Circ Heart Fail.* 2012; 5(3):309-14. ISSN: 1941-3289.
97. LEVEY, A.S., BOSCH, J.P., LEWIS, J.B., et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. In: *Ann Intern Med.*, 1999;130:461-70. ISSN: 1539-3704.
98. FROISSART, M., ROSSERT, J., JACQUOT, C. et al. Predictive performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. In: *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16:763-73. ISSN: 1533-3450..
99. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. In: *Nephron.* 1976;16(1):31-41. ISSN: 2235-3186.
100. ZAMORA, E., LUPÓN, J., VILA, J., URRUTIA, A., DE ANTONIO, M., SANZ, H. et al. Estimated glomerular filtration rate and prognosis in heart failure: value of the Modification of Diet in Renal Disease Study-4, chronic kidney disease epidemiology collaboration, and cockcroft-gault formulas. In: *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59(19):1709-15. ISSN: 0002-9149.

101. KERVELLA, D., LEMOINE, S., SENS, F., DUBOURG, L., SEBBAG, L. Cystatin C Versus Creatinine for GFR Estimation in CKD Due to Heart Failure. In: *Am J Kidney Dis.* 2017; 69(2):320-323. ISSN: 1523-6838.
102. INKER, L.A., SCHMID, C.H., TIGHIOUART, H. et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. In: *N Engl J Med.* 2012. 367:20–9. ISSN:1533-4406.
103. KWONG, Y.T., STEVENS, L.A., SELVIN, E. et al. Imprecision of urinary iothalamate clearance as a goldstandard measure of GFR decreases the diagnostic accuracy of kidney function estimating equations. In: *Am J Kidney Dis.* 2010; 56:39–49. ISSN: 1523-6838.
104. National Health and Nutrition Examination Survey. *Centers for Disease Control and Prevention.* [Interactiv] [Citat: 22 03 2018.] <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm>.
105. PERALTA, C.A., SHLIPAK, M.G., JUDD, S. et al. Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. In: *JAMA.* 2011. 305:1545–52. ISSN:1538-3598.
106. SHLIPAK, A., KATZ, R., KESTENBAUM, B., FRIED, L.F., NEWMAN, A.B., SISCOVICK, D.S., STEVENS, L., SARNAK, M.J. Rate of Kidney Function Decline in Older Adults: A Comparison Using Creatinine and Cystatin C. In: *Am J Nephrol.* 2009. 30:171–178. ISSN: 1533-3450.
107. PURDE, M.T., NOCK, S., RISCH, L., ESCOBAR, P.M., GREBHARDT, C., NYDEGGER, U.E., et al. The cystatin C/creatinine ratio, a marker of glomerular filtration quality: associated factors, reference intervals, and prediction of morbidity and mortality in healthy seniors. In: *Transl Res.* 2016; 169:80-90.e1-2. ISSN:1878-1810.
108. LEE, H.S., HARIN RHEE, H., SEONG, E.Y., LEE, D.W., LEE, S.B., KWAK, I.S. Comparison of glomerular filtration rates calculated by different serum cystatin C-based equations in patients with chronic kidney disease. In: *Kidney Res Clin Pract.* 2014; 33(1): 45–51. ISSN: 2211-9140.
109. HAN, W.K., BAILLY, V., ABICHANDANI, R., THADHANI, R., BONVENTRE, J.V. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. In: *Kidney international.* 2002. 62(1):237-44. ISSN:1523-1755.
110. MAISEL, A.S., KATZ, N, HILLEGE, H.L., SHAW, A., ZANCO, P., BELLOMO, R. Biomarkers in kidney and heart disease. In: *Nephrol Dial Transplant.* 2011. 26: 62–74. ISSN:1460-2385.

111. МЕЛЬНИК, А.А. Кардиоренальный синдром: диагностика и лечение. В: *Pochki*. 2017. 6:2-14. ISSN: 2307-1265.
112. COLLINS, S.P, HART, K.W., LINDSELL, C.J., FERMANN, G.J., WEINTRAUB, N.L., MILLER, K.F. et al. Elevated urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after acute heart failure treatment is associated with worsening renal function and adverse events. In: *Eur J Heart Fail*. 2012, 14(9):1020-9. ISSN:1522-9645.
113. DAMMAN, K., MASSON, S., HILLEGE, H.L., MAGGIONI, A.P., VOORS, A.A., OPASICH, C. et al. Clinical outcome of renal tubular damage in chronic heart failure. In: *Eur Heart J*. 2011. 32(21):2705-12. ISSN:1522-9645.
114. MEUWESE, C.L., DEKKERS, O.M, STENVINKEL, P. et al. Nonthyroidal illness and the cardiorenal syndrome. In: *Nature. Reviews Nephrology*. 2013. 9:599-609. ISSN:1759-507X.
115. INOUE, Y., KAWAI, M., MINAI, K., OGAWA, K., NAGOSHI, T., OGAWA, T., YOSHIMURA, M. The impact of an inverse correlation between plasma B-type natriuretic peptide levels and insulin resistance on the diabetic condition in patients with heart failure. In: *Metabolism.Clinical and Experimental*. 2016. 65(3):38-47. ISSN: 0026-0495.
116. BRADHAM, W., ORMSETH, M.J., OESER, A., SOLUS, J.F. Insulin Resistance is Associated with Increased Concentrations of NT-pro-BNP in Rheumatoid Arthritis: IL-6 as a Potential Mediator. In: *Inflammation*. 2014. 37(3): 801–808. ISSN:1573-2576.
117. PULAKAT, L., DEMARCO, V., WHALEY-CONNELL, A., SOWERSA, J. The Impact of Overnutrition on Insulin Metabolic Signaling in the Heart and the Kidney. In: *Cardiorenal medicine*. 2011, 1:102–112. ISSN:1664-5502 .
118. BRISCO, M.A., CHENG, S.J., LAUR, O., KULA, A.J. Evidence of Mild Liver Dysfunction Identifies Stable Heart Failure Outpatients with Reversible Renal Dysfunction., In: *Cardiorenal Medicine*. 2015, 5:229–236. ISSN:1664-5502.
119. CHEN, S., SHAUER, A., ZWAS, D.R., LOTAN, C., KEREN, A., GOTSMAN, I. The effect of thyroid function on clinical outcome in patients with heart failure. In: *European Journal of Heart Failure*. 2014. 16(2):217–226. ISSN: 1879-0844.
120. PAWLIKOWSKA, T., CHALDER, T., HIRSCH, S. et al. Population based study of fatigue and psychological distress. In: *BMJ*. 1994. 308:763–766. ISSN:1756-1833 .
121. ARTOM, M., MOSS-MORRIS, R., CASKEY, F. et al. Fatigue in Advanced Kidney Disease. In: *Kidney International*. 2014; 86: 497–505. ISSN:1523-1755.
122. BONNER, A., WELLARD, S., CALTABIANO, M. The impact of fatigue on daily activity in people with chronic kidney disease. In: *J Clin Nurs*. 2010. 19:3006–3015. ISSN: 0962-1067.

123. ОРЛОВ, В.А., ГИЛЯРЕВСКИЙ, С.Р. *Проблемы изучения качества жизни в современной медицине*. Москва: Союзмединформ, 65 с., 1992.
124. A., KARNER-HUȚULEAC. Aspecte etice ale cercetării calității vieții pacienților cronici. În: *Revista Română de Bioetică*. 2013. 1(11):79-82. ISSN:2392-8034.
125. SINESCU, I., MANU, M.A., HÂRZA, M. et al. Studiul calității vieții folosind “SF-36 HEALTH SURVEY TEST” la pacienții transplantați, pacienții hemodializați, pacienții uremici cu urolitiază malignă. În: *Revista Romana de Urologie*. 2008. 3:1- 6. ISSN: 1223-0650.
126. CELLA, D., NOWINKI, C.J. Measuring quality of life în chronic illness: the functional assessment of chronic illness therapy measurement system. In: *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2002. 83: S10-17. ISSN:0003-9993.
127. GILL, T.M., FEINSTEIN, A.R. A critical appraisal of the quality of quality of life measures. In: *JAMA*, 1994; 272:619–26. ISSN:1538-3598.
128. ANKER, S.D., AGEWALL, S., BORGGREFE, M., CALVERT, M., CARO, J.J., COWIE, M.R., et al. The importance of patient-reported outcomes: A call for their comprehensive integration în cardiovascular clinical trials. In: *European Heart Journal*. 2014. 35:2001–2009. ISSN:1522-9645.
129. TINTIUC, D., GREJDIAN, T., MARGINE, L. et. al. Factorii determinanți – ce contribuie la o speranță de viață longevivă printr-un mod de viață sănătos. În: *Buletinul academiei de științe a Moldovei Științe medicale*. 2014, 4(45):212-216. ISSN:1857-0011.
130. ЕФРЕМОВА, Е.В., ШУТОВ, А.М. Клинические особенности, качество жизни и прогноз больных с хроническим кардиоренальным синдромом. В: *Нефрология*. 2015. 19(2):63-67. ISSN:1561-6274..
131. HEO, S., LENNIE, T.A., OKOLI, C., MOSER, D. Quality of Life in Patients With Heart Failure: Ask the Patients. In: *Heart Lung*. 2009. 38(2):100–108. ISSN: 0147-9563.
132. ALONSO, J., FERRER, M., GANDEK, B., WARE, J.E., AARONSON, N.K., MOSCONI, P. et al. Health-related quality of life associated with chronic conditions in eight countries: results from the international quality of life assessment (IQOLA) project. In: *Qual Life Res*. 2004. 13(2):283–298. ISSN:1573-2649.
133. VATAMAN, E., LÎȘÎI, D., FILIMON, S., PRISCU, O. Studiul calității vieții la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică de origine ischemică cu sau fără disfuncție sistolică a ventriculului stâng. În: *Curierul Medical*. 2012. 3(327):370-373. ISSN: 1875-0666.
134. LAHOUD, R., CHONGTHAMMAKUN, V., WU, Y., HAWWA, N., BRENNAN, D.M., CHO, L. Comparing SF-36® scores versus biomarkers to predict mortality in primary cardiac

prevention patients. In: *European Journal of Internal Medicine*. 2017. 46:47-55. ISSN:1879-0828.

135. HUBER, A., OLDRIDGE, N., HOFER, S. International SF-36 reference values in patients with ischemic heart disease. In: *Qual Life Res*. 2016. 25:2787–2798. ISSN:1573-2649.

136. PERLMAN, R.L., FINKELSTEIN, F.O., LIU, L., ROYS, E., KISER, M., EISELE, G. et al. Quality of life in Chronic Kidney Disease (CKD): A cross-sectional analysis in the Renal Research Institute-CKD study. In: *American Journal of Kidney disease*. 2005. 45(4):658-66. ISSN:1523-6838.

137. ROD, N.H., ANDERSEN, I., PRESCOT, E. Psychosocial Risk Factors and Heart Failure Hospitalization: A Prospective Cohort Study. In: *Am J Epidemiol*. 2011. 174(6):672–680. ISSN:1476-6256.

138. SHIBA, N., MATSUKI, M., TAKAHASHI, J., TADA, T. Prognostic Importance of Chronic Kidney Disease in Japanese Patients With Chronic Heart Failure. In: *Circulation*. 2008. 72: 173 –178. ISSN:1524-4539.

139. Chronic Kidney Disease in the United States. 2018 Annual Data Report. *UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM*. [Interactiv] 2018. [Citat: 22 02 2019.] https://www.usrds.org/2018/view/v1_04.aspx.

140. Ahmed, A., Rich, M.W., Sanders, P.W., Perry, G.J., Bakris, G.L., Zile, M.R., Love, T.E., Aban, I.B., and Shlipak, M.G. Chronic kidney disease associated mortality in diastolic versus systolic heart failure: a propensity matched study. In: *Am J Cardiol*. 2007. 99: 393–398. ISSN:1879-1913.

141. SHULMAN, N.B., FORD, C.E., HALL, W.D., BLAUFOX, M.D., SIMON, D., LANGFORD, H.G., AND SCHNEIDER, K.A. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function: results from the Hypertension Detection And Follow-Up Up Program Cooperative Group. In: *Hypertension*. 1989. 13: I80–93. ISSN:1524-4563.

142. YANCY, C.W., JESSUP, M., BOZKURT, B., BUTLER, J., CASEY, D.E., DRAZNER, M.H. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. In: *Circulation*. 2013. 128(16):1810-52. ISSN:1524-4539.

143. HASSE, M., Müller, C. Pathogenesis of Cardiorenal Syndrome Type 1 în Acute Decompensated Heart Failure: Workgroup Statements from the Eleventh Consensus Conference

- of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). In: *Contrib Nephrol. Basel, Karger*. 2013. 182:99–116. ISSN:1662-2782 .
144. BAGSHAW, S., HOSTEB, E. Cardiorenal Syndrome Type 3: Pathophysiologic and Epidemiologic Considerations. In: *Contrib Nephrol. Basel, Karger*. 2013. 182, pp 137–157. ISSN:1662-2782.
145. MEHTA, R., RABB, H. et al. Cardiorenal Syndrome Type 5: Clinical Presentation, Pathophysiology and Management Strategies from the Eleventh Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). In: *Contrib Nephrol. Basel, Karger*. 2013. 182, pp 174–194. ISSN:1662-2782 .
146. MONTALESCOT, G., SECHTEM, U., ACHENBACH, S., ANDREOTTI, F., ARDEN, C., BUDAJ, A., BUGIARDINI, R., CREA, F. et al. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. In: *European Heart Journal*. 2013. 34, p.2949–3003. ISSN:1522-9645.
147. Global Database on Body Mass Index. WHO. [Interactiv] 2006. [Citat: 05 02 2015.] <http://apps.who.int/bmi/index.jsp>.
148. FISCHBACH, F. *Chemistry Studies. In A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests*. . In: Lippincott Williams & Wilkins, USA, 8 Ed., 345-347. 2009. ISBN: 9788184730876.
149. HOLMES, T. H., RAHE, R. H. The social readjustment rating scale. ”, *Journal of Psychosomatic research*, In: *Journal of Psychosomatic research*. 1967. 11(2), 213-21. ISSN: 0022-3999.
150. COHEN, S., KAMARCK, T., MERMELSTEIN, R. A global measure of perceived stress. In: *Journal of Health and Social Behavior*. 1983. 24, 385-396. ISSN: 2150-6000.
151. DE LONGIS, A., FOLKMAN, S., LAZARUS, R. The impact of daily stress on health and mood: Psychological and social resources as mediators. In: *Journal of Personality and Social Psychology*, 1988. 54, 486–495. ISSN:1939-1315.
152. MCCULLOUGH, P.A., JURKOVITZ, C.T., PERGOLA, P.E., MCGILL, J.B., BROWN, W.W., COLLINS, A.J., KEEP INVESTIGATORS. Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). In: *Arch Intern Med*. 2007. 167(11):1122-9. ISSN:1538-3679..
153. TAN, M.H., GLENDON LAU, S.K., HAN, W.H. Worsening renal function in heart failure patients. In: *Kidney International Reports*. 2017. 2, S1–S41. ISSN: 2468-0249.
154. LÖFMAN, I., SZUMMER, K., HAGERMAN, I., DAHLSTRÖM, U., LUND, L.H., TOMAS JERNBERG, T., ÖFMAN I. et al. Prevalence and prognostic impact of kidney disease

on heart failure patients. In: *Open Heart*. 2016, Vol. 3(1):e000324. doi: 10.1136/openhrt-2015-000324. ISSN: 2053-3624..

155. FORMAN, D.E., BUTLER, J., WANG, Y., ABRAHAM, W.T., O'CONNOR, C.M., GOTTLIEB, S.S. et.al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. In: *J Am Coll Cardiol*. 2004;. 43:61 –67. ISSN: 1558-3597..

156. VAN KIMMENADE, R.J.,TEN CATE, T.B., BRUNNER-LA ROCCA, H.P. Worsening Renal Function in Heart Failure. In: *Journal of the american college of cardiology*, 2017. 69(1): 70-72. ISSN: 0735-1097.

157. SILVA, P., NIKITIN, N.P., WITTE, K.K.A., RIGBY, A.S., LOH, H. Effects of applying a standardised management algorithm for moderate to severe renal dysfunction in patients with chronic stable heart failure. In: *European Journal of Heart Failure*. 2007. 9:415–423. ISSN: 1879-0844.

158. FORMAN, D.E., BUTLER, J., WANG, Y., ABRAHAM, W.T., O'CONNOR, C.M., GOTTLIEB, S.S. et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. In: *J Am Coll Cardiol*. 2004. 43(1):61-7. ISSN:1558-3597.

159. KRUMHOLZ, H. M., CHEN, Y. T., VACCARINO, V. et al. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients ≥ 65 years of age with heart failure. In: *American Journal of Cardiology*. 2000. 85(9), pp. 1110–1113.ISSN: 0002-9149..

160. COWIE, M.R., KOMAJDA, M., MURRAY-THOMAS, T., UNDERWOOD, J., TICHO, B. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the POSH Study”. In: *Eur Heart J*. 2006. 27(10):1216-22. ISSN: 1522-9645.

161. KUMAR, S. Prevalence of cardiorenal syndrome in patients admitted to a tertiary hospital. In: *Int J Pharm Bio Sci*. 2016. 7(4): (B) 517 - 521. ISSN:0975-6299.

162. KOCIOŁ, R.D., GREINER, M.A., HAMMILL, B.G., PHATAK, H., FONAROW, G.C., CURTIS, L.H., HERNANDEZ, A.F. Long-term outcomes of medicare beneficiaries with worsening renal function during hospitalization for heart failure. In: *Am J Cardiol*. 2010. 105(12):1786-93. ISSN: 0002-9149.

163. CHEN, Y., LIU, J.H., AU, W.K., ZHEN, Z., YAP, D., LAU, C.P., TSE, H.F., YIU, K.H. Cardiorenal syndrome in patients with valvular heart disease. In: *European Heart Journal*. 2017. 38(S1):1152. ISSN: 1522-9645.

164. DRUMMOND, C.A., BREWSTER, P.S., HE, W., REN, K., XIE, Y., TUTTLE, K.R. et al. Cigarette smoking and cardio-renal events in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. In: *PLoS One*. 2017. 12(3):e0173562.doi: 10.1371/journal.pone.0173562., ISSN: 1932-6203..
165. 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*. 2018. 17(4), p. 42-61. ISSN 2345-1467.
166. SEFEROVIĆ, P.M., PETRIE, M.C., FILIPPATOS, G.S., ANKER, S.D., ROSANO, G., BAUERSACHS, J., et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. In: *Eur J Heart Fail*. 2018. 20(5):853-872. ISSN: 1879-0844.
167. HUNDERTMARK M., WICKS E. Diabetes mellitus and heart failure:insights from a toxic relationship. In: *Practical Diabetes*. 2018. 35(4):112-117. ISSN:2047-2900.
168. BRUNO, G., MERLETTI, F., BIGGERI, A., BARGERRO, G., FERRERO, S., PAGANO, G., PERIN, P.C. Progression to Overt Nephropathy in Type 2 Diabetes. In: *Diabetes Care*. 2003. 26(7): 2150-2155. ISSN:1935-5548.
169. LEVEY, A.S., CORESH, J., BALK, E., KAUSZ, A.T., LEVIN, A., STEFFES, M.W. et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. In: *Ann Intern Med*. 2003. 139(7):605. ISSN:1538-3679.
170. SARNAK, M.J., LEVEY, A.S., SCHOOLWERTH, A.C., CORESH, J., CULLETON, B., HAMM, L.L.,et al. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease: A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. In: *Circulation*. 2003. 108:2154–2169. ISSN: 1524-4539.
171. KHAN, N.A., MA, I., THOMSON, C.R., et al. Kidney function and mortality among patients with left ventricular systolic dysfunction. In: *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:244–253. ISSN: 1533-3450.
172. HEYWOOD, J.T., FONAROW, G.C., YANCY, C.W., ALBERT, N.M., CURTIS, A.B., STOUGH, W.G. et al. Influence of renal function on the use of guideline-recommended therapies for patients with heart failure. In: *Am J Cardiol*. 2010. 105(8):1140-6. ISSN: 0002-9149.
173. ÅKERBLOM, A., HELMERSSON-KARLQVIST, J., FLODIN, M., LARSSON, A. Comparison between Cystatin C- and Creatinine-Estimated Glomerular Filtration Rate in Cardiology Patients. In: *Cardiorenal Med*. 2015;5:289–296. ISSN:1664-5502.

174. FRICKER, M., WIESLI, P., BRÄNDLE, M., SCHWEGLER, B., SCHMID, C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. In: *Kidney Int.* 2003. 63(5):1944-7. ISSN:1523-1755.
175. STEVENS, L.A., CORESH, J., SCHMID, C.H., FELDMAN, H., FROISSART, M., KUSEK, J. et al. Estimating GFR using Serum Cystatin C Alone and in Combination with Serum Creatinine: A Pooled Analysis of 3418 Individuals with CKD. In: *Am J Kidney Dis.* 2008;. 51(3): 395–406. ISSN: 1523-6838.
176. LEE, S.H., YOUN, Y.N., CHOO, H.C., LEE, S., YOO, K.J. et al. Cystatin C as a predictive marker of renal dysfunction and mid-term outcomes following off-pump coronary artery bypass grafting. In: *Heart.* 2015. 101(19): 1562–1568. ISSN: 1468-201X..
177. SHLIPAK, M.G., MATSUSHITA, K., ARNLOV, J., et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. . In: *N Engl J Med.* 2013;. 369:932–43. ISSN:1533-4406.
178. STEVENS, L.A., SCHMID, C.H., GREENE, T., et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. In: *Kidney Int.* 2009;75:652–60. ISSN: 1523-1755.
179. PALAZZUOLI, A., RUOCCO, G., PELLEGRINI, M., MARTINI, S., DEL CASTILLO, G., BELTRAMI, M. et al. Patients with Cardiorenal Syndrome Revealed Increased Neurohormonal Activity, Tubular and Myocardial Damage Compared to Heart Failure Patients with Preserved Renal Function. In: *Cardiorenal Med.* 2014. 4(3-4): 257–268. ISSN:1664-5502.
180. TESCH, G.H. Review: Serum and urine biomarkers of kidney disease: A pathophysiological perspective. In: *Nephrology (Carlton).*, 2010;.15(6):609-16. ISSN:1440-1797.
181. OREA-TEJEDA, A., COLÍN-RAMÍREZ, E., HERNÁNDEZ-GILSOUL, T., CASTILLO-MARTÍNEZ, L., ABASTA-JIMÉNEZ, M., ASENSIO-LAFUENTE, E.,et al. Microalbuminuria in systolic and diastolic chronic heart failure patients. In: *Cardiology Journal.* 2008. 15(2):143–149. ISSN: 1897-5593.
182. COMPER, W.D., HILLIARD, L.M., NIKOLIC-PATERSON, D.J., RUSSO, L.M. Disease-dependent mechanisms of albuminuria. In: *American Journal of Physiology.* 2008. 295(6):1589–F1600. ISSN: 1522-1466.
183. LEVEY, A.S., CORESH, J., BALK, E. et al. National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. In: *Annals of Internal Medicine.* 2003. 139(2):137–147. ISSN:1539-3704 .

184. RUGGENENTI, P., PERNA, A., MOSCONI, L., PISONI, R., REMUZZI, G. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. In: *Kidney International*. 1998. 53(5):1209–1216. ISSN:1523-1755.
185. ISEKI, K., KINJO, K., ISEKI, C., TAKISHITA, S. Relationship between predicted creatinine clearance and proteinuria and the risk of developing ESRD in Okinawa, Japan. In: *American Journal of Kidney Diseases*. 2004, 44(5): 806–814. ISSN: 1523-6838.
186. ANAND, I.S., BISHU, K., RECTOR, T.S., ISHANI, A., KUSKOWSKI, M.A., COHN, J.N. Proteinuria, chronic kidney disease, and the effect of an angiotensin receptor blocker in addition to an angiotensin-converting enzyme inhibitor in patients with moderate to severe heart failure. In: *Circulation*. 2009. 120(16):1577-84. ISSN:1524-4539.
187. GRANDE, D., TERLIZZESE, P., IACOVIELLO, M. Role of imaging in the evaluation of renal dysfunction in heart failure patients. In: *World J Nephrol*. 2017. 6(3): 123-131. ISSN 2220-6124.
188. MOGHAZI, S., JONES, E., SCHROEPPE, J., ARYA, K., MCCLELLAN, W. Correlation of renal histopathology with sonographic findings. In: *Kidney Int*. 2005;. 67: 1515-1520. ISSN:1523-1755.
189. METRA, M., NODARI, S., PARRINELLO, G., BORDONALI, T., BUGATTI, S., DANESI, R., et al. Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: Clinical implications and prognostic significance. In: *Eur J Heart Fail*. 2008. 10: 88–195. ISSN: 1879-0844.
190. SAKAMOTO, D., SAKAMOTO, S., KANDA, T. Validation of circulating BNP level >1000 pg/ml in all-cause mortality: A retrospective study. In: *Journal of International Medical Research*. 2015. 43(4) 583–591. ISSN: 1473-2300.
191. YAMAGUCHI, H., YOSHIDA, J., YAMAMOTO, K., SAKATA, Y., MANO, T., AKEHI, N. et al. Elevation of plasma brain natriuretic peptide is a hallmark of diastolic heart failure independent of ventricular hypertrophy. In: *J Am Coll Cardiol*. 2004. 43(1): 55-60. ISSN:1558-3597.
192. DE BOER, R.A., NAYOR, M., DEFILIPPI, C.R., ENSERRO, D., BHAMBHANI, V., KIZER, J.R. et al. Association of Cardiovascular Biomarkers With Incident Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. In: *JAMA Cardiol*. 2018 Mar 1;3(3):215-224. ISSN 0002-9955.

193. LAMB, E.J., VICKERY, S., PRICE, C. P. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide to diagnose congestive heart failure in patients with impaired kidney function. In: *J Am Coll Cardiol* . 2006, 48(5): 1060-1061.. ISSN:0002-9149.
194. RICHARDS, A.M., NICHOLLS, M.G., YANDLE, T.G., FRAMPTON, C., ESPINER, E.A., TURNER, J.G. et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. In: *Circulation* 1998. 97: 1921-1929. ISSN:1524-4539.
195. KNUDSEN, C.W., OMLAND, T., CLOPTON, P., WESTHEIM, A., WU, A.H., DUC, P., et al. Impact of atrial fibrillation on the diagnostic performance of B-type natriuretic peptide concentration in dyspneic patients: an analysis from the breathing not properly multinational study. In: *J Am Coll Cardiol*. 2005. 46(5): 838-844. ISSN: 1558-3597.
196. ANTON, F. Particularități ale insuficienței cardiace cu funcție sistolică păstrată a ventriculului stâng. In: *Clujul Medical*. 2012. 85:302-309. ISSN: 2066-8872.
197. HAMADA, M., SHIGEMATSU, Y., TAKEZAKI, M., IKEDA, S., OGIMOTO, A. Plasma levels of atrial and brain natriuretic peptides in apparently healthy subjects: Effects of sex, age, and hemoglobin concentration. In: *Int J Cardiol*. 2017. 228:599-604. ISSN: 0167-5273
198. HOGENHUIS, J., VOORS, A., JAARSMA, T., HILLEGE, H., BOOMSMA, F., VELDHUISEN, D. Influence of age on natriuretic peptides in patients with chronic heart failure: a comparison between ANP/NT-ANP and BNP/NT-proBNP. In: *The European Journal of Heart Failure*. 2005. 7(1): 81 – 86. ISSN: 1879-0844.
199. DAS, S.R., DRAZNER, M.H., DRIES, D.L., VEGA G.L., STANEK, H.G., ABDULLAH, S.M., et al. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. In: *Circulation*. 2005. 112(14): 2163-2168. ISSN:1524-4539.
200. VAN KIMMENADE, R., VAN DIELEN, F., BAKKER, J., NIJHUIS, J., CRIJNS, H., BUURMAN, W., et al. Is brain natriuretic peptide production decreased in obese subjects? . In: *J Am Coll Cardiol*. 2006. 47(4): 886-887. ISSN:1558-3597.
201. BLAIR, J.E., PANG, P.S., SCHRIER, R.W., BRIAN TRAVER, B., COOK, T., et al. Changes in renal function during hospitalization and soon after discharge in patients admitted for worsening heart failure in the placebo group of the EVEREST trial. In: *European Heart Journal*. 2011, 32(20): 2563–2572. ISSN:1522-9645.

202. Detection., Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on. Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. In: *Circulation*. 2002;. 106(25):3143–421. ISSN: 1524-4539.
203. CATENA, C., CAVARAPE, A., NOVELLO, M., GIACCHETTI, G., SECHI, L.A. Insulin receptors and renal sodium handling in hypertensive fructose-fed rats. . In: *Kidney Int*. 2003; 64:2163–2171. ISSN:1523-1755.
204. MANHIANI, M.M., DUGGAN, A.D., WILSON, H., BRANDS, M.W. Chronic intrarenal insulin replacement reverses diabetes mellitus-induced natriuresis and diuresis. In: *Hypertension*. 2012. 59(2):421–30. ISSN:1751-7176.
205. NISTALA, R., WHALEY-CONNELL, A. Resistance to Insulin and Kidney Disease in the CardioRenal Metabolic Syndrome; role for Angiotensin II. In: *Mol Cell Endocrinol*. 2013; Vol.378(0): 53–58. ISSN: 0303-7207..
206. BIVOL, E. Insulinorezistența și peptidul natriuretic cerebral la pacienți cu insuficiență cardiacă și fracție de ejecție redusă. In: *Acta Diabetica Română*. nr.43, pp. 69., 2017. ISSN 1584-6571.
207. CSABA, P., KOVESDY, C.P., FURTH, S., ZOCCALI, C. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. In: *Kidney International*. 2017, 91(2): 260-262. ISSN: 1523-1755.
208. DAGENAIS, G.R., YI, Q., MANN, J.F., BOSCH, J., POGUE, J., YUSUF, S. Prognostic impact of body weight and abdominal obesity în women and men with cardiovascular disease. In: *Am Heart J*. 2005, 149: 54–60. ISSN: 1097-6744.
209. BAKRIS G, VASSALOTTI J, RITZ E, WANNER C, STERGIOU G, MOLITCH M,. CKD Consensus Working Group: National Kidney Foundation consensus conference on cardiovascular and kidney diseases and diabetes risk. In: *Kidney Int*. 2010, Vol. 78: 726–736. ISSN: 1523-1755.
210. FABBRINI, E., DEHASETH, D., DEIVANAYAGAM, S., MOHAMMED, B.S., VITOLA, B.E., KLEIN, S. Alterations în fatty acid kinetics în obese adolescents with increased intrahepatic triglyceride content. In: *Obesity*. 2008;. 17: 25–29. ISSN:1930-739X.
211. COPPEN, A.M., RISSER, J.A., VASH, PD. Metabolic syndrome resolution în children and adolescents after 10 weeks of weight loss. In: *J Cardiometab Syndr*. 2008; 3: 205–210. ISSN:1559-4572.

212. CORESH, J., SELVIN, E., STEVENS, L.A., MANZI, J., KUSEK, J.W., EGGERS, P., et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. In: *JAMA*. 2007; 298: 2038–2047. ISSN: 1538-3598.
213. ANDRONATI, V., CERNEI, I., GRIB, L., STRATAN, N., GREJDIERU, A., BIVOL, E., SAMOHVALOV, E., TOMA, A. Afectarea cardiovasculară în hipotiroidismul subclinic. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2016. 2(51):189-195. ISSN: 1857-0011.
214. RODONDI, N., DEN ELZEN, W.P., BAUER, D.C., CAPPOLA, A.R., RAZVI, S., WALSH, J.P., et al. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Coronary Heart Disease and Mortality. In: *JAMA*. 2010. 304(S.12):1365-1374. ISSN: 1538-3598.
215. BASU, G., MOHAPATRA, A. Interactions between thyroid disorders and kidney disease. In: *Indian J Endocrinol Metab*. 2012. 16(2): 204–213. ISSN:2230-9500.
216. RHEE, C., KALANTAR-ZADEH, K., STREJA, E., CARRERO, J.J., MA, J.Z. The relationship between thyroid function and estimated glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. In: *Nephrol Dial Transplant*. 2015. 30: 282–287. ISSN: 1460-2385.
217. RHEE, C., CONNIE MRHEE, C., KALANTAR-ZADEH, K., STREJA, E., CARRERO, J.J., MA, J.Z., et al. Thyroid functional disease: an under-recognized cardiovascular risk factor in kidney disease patients. In: *Nephrol Dial Transplant*. 2015. 30:724–737. ISSN: 1460-2385.
218. BIVOL, E., GRIB, L., JUCOVSKI, C. Method for cardiorenal syndrome risk prognosis in intermediate and reduced ejection fraction heart failure patients. In: *Inventica*. 2019, p.246. ISSN: 1844-7880.
219. CHENG, H., CHEN, Y. Clinical Prediction Scores for Type 1Cardiorenal Syndrome Derived and Validated in Chinese Cohorts. In: *Cardiorenal Med*. 2015;. 5:12–19. ISSN: 1664-5502.
220. HOLMES, T. H., RAHE, R.H. The social readjustment rating scale. In: *Journal of Psychosomatic research*. 1967, 11(2), 213-21. ISSN: 1879-1360.
221. JOSE, P., SKALI, H., ANAVEKAR, N., TOMSON, C., KRUMHOLZ, H.M., ROULEAU, J.L. Increase in creatinine and cardiovascular risk in patients with systolic dysfunction after myocardial infarction. In: *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006. 17(10):2886–2891. ISSN:1533-3450.
222. SMITH, G.L., VACCARINO, V., KOSIBOROD, M., LICHTMAN, J.H., CHENG, S., WATNICK, S., KRUMHOLZ, H.M. Worsening renal function: what is a clinically meaningful

change in creatinine during hospitalization with heart failure? In: *Journal of Cardiac Failure*. 2003. 9(1):13–25. ISSN:1751-7133.

223. AMSALEM Y, GARTY M, SCHWARTZ R, SANDACH, A., BEHAR, S., CASPI, A., GOTTLIEB, S., EZRA, D., LEWIS, B.S. et al. Prevalence and significance of unrecognized renal insufficiency in patients with heart failure. In: *Eur Heart J*. 2008. 29:1029–1036. ISSN: 1522-9645.

224. COCA, S.G., PEIXOTO, A.J., GARG, A.X., KRUMHOLZ, H.M., PARIKH, C.R. The prognostic importance of a small acute decrement in kidney function in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. In: *Am J Kidney Dis*. 2007. 50:712-720. ISSN: 1523-6838.

225. ROSA, G.M., SCAGLIOLA, R., GHIONE, P., VALBUSA, A., BRUNELLI, C., CARBONE, F. et al. Predictors of cardiovascular outcome and rehospitalization in elderly patients with heart failure. In: *Eur J Clin Invest*. 2019. 49(2):e13044. ISSN:1365-2362

226. BIBBINS-DOMINGO, K., LIN, F., VITTINGHOFF, E., BARRETT-CONNOR, E., GRADY, D., SHLIPAK, M.G. Renal insufficiency as an independent predictor of mortality among women with heart failure. In: *J Am Coll Cardiol*. 2004,. 44:1593–1600. ISSN: 1558-3597.

227. MAEDER, M.T., RICKLI, H., PFISTERER, M.E., MUZZARELLI, S., AMMANN, P., FEHR, T., et al. Incidence, clinical predictors, and prognostic impact of worsening renal function in elderly patients with chronic heart failure on intensive medical therapy In: *Am Heart J*. 2012. 163: 407-14, 414.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2011.12.003. ISSN: 1097-6744.

228. VERDIANI, V., LASTRUCCI, V., NOZZOLI, C. Worsening renal function in patients hospitalized with acute heart failure: risk factors and prognostic significances. In: *Int J Nephrol*. 2010;. 2011:785974. ISSN: 2090-2158..

229. COWIE, M.R., KOMAJDA, M., MURRAY-THOMAS, T., UNDERWOOD, J., TICHO, B. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH). In: *Eur Heart J*. 2006;. 27:1216–1222. ISSN:1522-9645.

230. BIVOL, E., GRIB, L., JUCOVSKI, C. Method for stroke and myocardial infarction prognosis in type 2 cardiorenal syndrome and intermediate and reduced ejection fraction heart failure patients. In: *Inventica*. 2019, p.245. ISSN: 1844-7880.

231. BIVOL, E., GRIB, L., JUCOVSKI, C. Metodă de pronostic al riscului de accidente vasculare la pacienți cu sindrom cardiorenal de tip 2 și insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție intermediară și redusă In: *MD – BOPI*. 2019. 6:51.

232. BIVOL, E., GRIB, L., JUCOVSKI, C. Method for death risk prognosis in cardiorenal syndrome and intermediate or reduced ejection fraction heart failure patients. In: *Inventica*. 2019, p.247. ISSN: 1844-7880.
233. BIVOL, E., GRIB, L., JUCOVSKI, C. Metodă de pronostic al riscului de deces la pacienți cu sindrom cardiorenal de tip 2 și insuficiență cardiacă cu fracția de ejeecție intermediară și redusă In: MD – BOPI. 2019. 6:49.
234. GONZALEZ, P., COMBA, C., ESTEBAN, R., SANCHEZ, A., AFONSO, A., PEREZ, R., et al. Incidence, Mortality and Positive Predictive Value of Type 1 Cardiorenal Syndrome in Acute Coronary Syndrome. In: *PLoS ONE*., 2016; 11(12): e0167166. ISSN: 1932-6203.

ANEXE

Anexa 1.

Brevete de invenție de scurtă durată

AGENȚIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ A REPUBLICII MOLDOVA DIRECȚIA BREVETE	 AGEPI IDNO 1015601000112	F-01-BI-026-I-03-0307 STATE AGENCY ON INTELLECTUAL PROPERTY OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA PATENTS DIRECTION
--	---	---

nr. <u>4148</u> din <u>2019.04.08</u>	COȘNEANU Elena, Departamentul Știință, USMF "N. Testemițanu" bd. Ștefan cel Mare și Sfânt nr. 165, MD-2004, Chișinău, Republica Moldova
--	--

HOTĂRÂRE
nr.9230 din 2019.04.08

În urma examinării dosarului cererii de brevet de invenție de scurtă durată:

(21) Nr. depozit: s 2018 0116
(22) Data depozit: 2018.12.06
(54) Titlul: **Metodă de pronostic al riscului de deces la pacienți cu sindrom cardiorenal de tip 2 și insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție intermediară și redusă**

și în temeiul art. 52(3) din Legea nr. 50/2008 privind protecția invențiilor, Direcția Brevete, Secția Examinare

HOTĂRÂȘTE

Acordarea brevetului de invenție de scurtă durată conținând următoarele date:

(13) Y
(51) Int.Cl: *A61B 5/00 (2006.01)*
A61B 5/0402 (2006.01)
A61B 5/20 (2006.01)

(21) s 2018 0116
(22) 2018.12.06
(71)(73) UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD; INSTITUTUL DE CARDIOLOGIE DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD
(72) BIVOL Elena, MD; GRIB Livi, MD; JUCOVSCI Constantin, MD
(74) COȘNEANU Elena
(54) **Metodă de pronostic al riscului de deces la pacienți cu sindrom cardiorenal de tip 2 și insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție intermediară și redusă**

Str. Andrei Doga nr. 24/1, MD-2024, Chișinău, Republica Moldova Tel: (+373-22) 400-511, (+373-22) 400-514 Fax: (+373-22) 440-119 www.agepi.gov.md, e-mail: office@agepi.gov.md	24/1 Andrei Doga str., MD-2024, Chișinău, Republic of Moldova Tel: (+373-22) 400-511, (+373-22) 400-514 Fax: (+373-22) 440-119 www.agepi.gov.md, e-mail: office@agepi.gov.md
--	--



nr. 4147
din 2019.04.08

COȘNEANU Elena, Departamentul Știință,
USMF "N. Testemițanu"
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt nr. 165, MD-2004,
Chișinău, Republica Moldova

HOTĂRÂRE

nr.9231 din 2019.04.08

În urma examinării dosarului cererii de brevet de invenție de scurtă durată:

- (21) Nr. depozit: s 2018 0117
- (22) Data depozit: 2018.12.06
- (54) Titlul: **Metodă de pronostic al riscului de sindrom cardiorenal în insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție intermediară și redusă**

și în temeiul art. 52(3) din Legea nr. 50/2008 privind protecția invențiilor, Direcția Brevete, Secția Examinare

HOTĂRĂȘTE

Acordarea brevetului de invenție de scurtă durată conținând următoarele date:

- (13) Y
- (51) Int.Cl: *A61B 5/00 (2006.01)*
A61B 5/0402 (2006.01)
G01N 33/49 (2006.01)
- (21) s 2018 0117
- (22) 2018.12.06
- (71)(73) UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD; INSTITUTUL DE CARDIOLOGIE DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD
- (72) BIVOL Elena, MD; JUCOVSCI Constantin, MD; GRIB Livi, MD
- (74) COȘNEANU Elena
- (54) **Metodă de pronostic al riscului de sindrom cardiorenal în insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție intermediară și redusă**

nr. 4146
din 2019.04.08

COȘNEANU Elena, Departamentul Știință,
USMF
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt nr. 165, MD-2004,
Chișinău, Republica Moldova

HOTĂRÂRE

nr.9232 din 2019.04.08

În urma examinării dosarului cererii de brevet de invenție de scurtă durată:

- (21) Nr. depozit: s 2018 0121
(22) Data depozit: 2018.12.11
(54) Titlul: **Metodă de pronostic al riscului de accidente vasculare la pacienți cu sindrom cardiorenal de tip 2 și insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție intermediară și redusă**

și în temeiul art. 52(3) din Legea nr. 50/2008 privind protecția invențiilor, Direcția Brevete, Secția Examinare

HOTĂRĂȘTE

Acordarea brevetului de invenție de scurtă durată conținând următoarele date:

- (13) Y
(51) Int.Cl: **A61B 5/00 (2006.01)**
A61B 5/0402 (2006.01)
A61B 5/20 (2006.01)
(21) s 2018 0121
(22) 2018.12.11
(71)(73) UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD; INSTITUTUL DE CARDIOLOGIE DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD
(72) BIVOL Elena, MD; GRIB Livi, MD; JUCOVSCI Constantin, MD
(74) COȘNEANU Elena
(54) **Metodă de pronostic al riscului de accidente vasculare la pacienți cu sindrom cardiorenal de tip 2 și insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție intermediară și redusă**

Acte de implementare

	INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA	Pag. 1 / 1
 APROB Protector pentru activitate științifică USMF „Nicolae Testemițanu”, dr. hab. șt. med., prof. univ. Gheorghe Rojnovceanu 28.05 2019 ACTUL nr. 115 DE IMPLEMENTARE A INVENȚIEI (în procesul științifico-didactic) Denumirea: Metodă de apreciere a riscului de sindrom cardiorenal în insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție intermediară și redusă. Autorii: Elena Bivol, Livi Grib, Constantin Jucovschi. Numărul documentului: CBSD s 2018 0117 /2018.12.06 Unde și când a fost implementată: În diagnosticul sindromului cardiorenal la pacienți cu insuficiență cardiacă cronică, la fel, în activitatea didactică și științifică a Disciplinei Cardiologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”, 20.05.19. Scurtă descriere: Esența invenției constă în utilizarea datelor anchetei, datelor examenului clinic și paraclinic pentru identificarea pacienților cu risc crescut de dezvoltare a sindromului cardiorenal în insuficiență cardiacă cronică. Eficacitatea implementării: Avantajul constă în sporirea exactității și obiectivizării sindromului cardiorenal la pacienții cu insuficiență cardiacă. Metoda propusă este accesibilă, nu necesită utilaj medical și permite depistarea precoce în 83,95% cazuri a bolnavilor cu risc sporit de agravare, fapt ce impune o atenție sporită pentru această categorie de pacienți cu corijare la timp a programului terapeutic. Domenii de aplicare: Medicină. Prezenta invenție este implementată conform descrierii în cerere. Șef clinică, DisCIPLINA Cardiologie, Departamentul Medicină Internă, dr. hab. șt. med., prof. univ.  Livi Grib Șef departament, Departamentul Știință, dr. hab. șt. med., prof. univ.  Ghenadie Curocichin		



Actul nr. _____

de implementare a rezultatelor cercetării științifice a d-nei

Bivol Elena

Denumirea invenției: Metodă de pronostic a riscului de deces la pacienți cu sindrom cardiorenal tip 2 și insuficiență cardiacă cu fracția de ejeecție intermediară și redusă

Autorii: Elena Bivol, Livi Grib, Constantin Jucovski.

Unde și când a fost implementată: În diagnosticul și monitorizarea sindromului cardiorenal la pacienți cu insuficiență cardiacă cronică, în cadrul IMSP SCM "Sfânta Treime".

Data implementării: 20.05.19.

Nunarul investigațiilor: 83 pacienți cu sindrom cardiorenal tip 2 și insuficiență cardiacă cu fracția de ejeecție intermediară și redusă.

Scurtă descriere: Esența invenției constă în constă în utilizarea datelor anchetei; datele examenului și paraclinic (dozarea cistatinei C, hemoglobinei serice, estimarea ratei filtrării glomerulare utilizând formula simplă în baza cistatinei C), examenul ecocardiografic cu aprecierea disfuncției ventriculului stâng; pentru pronozarea evoluției sindromului cardiorenal tip 2 în insuficiență cardiacă cronică.

Eficacitatea implementării: Avantajul constă în obiectivizarea pronosticului nefavorabil a sindromul cardiorenal la pacienții cu insuficiență cardiacă. Metoda propusă permite depistarea precoce în 79,31% cazuri a bolnavilor cu risc sporit de deces, fapt ce impune o atenție sporită pentru această categorie de pacienți cu corijare la timp a programului terapeutic.

Domenii de aplicare: Medicină.

Şef clinică subdiviziune Disciplina Cardiologie

IMSP SCM "Sfânta Treime"

dr. hab. şt. med., prof. univ., decan

L. Grib



“APROB”

Directorul

IMSP SCM “Sfânta Treime”

Conf. univ., dr. în şt.med.,

O. Crudu

“ ” 2019

Actul nr. _____

de implementare a invenţiei

Denumirea invenţiei: Metodă de apreciere a riscului de sindrom cardiorenal în insuficienţă cardiacă cu fracţia de ejeecţie intermediară şi redusă.

Autorii: Elena Bivol, Livi Grib, Constantin Jucovschi.

Unde şi când a fost implementată: În diagnosticul sindromului cardiorenal la pacienţi cu insuficienţă cardiacă cronică, la fel, în activitatea didactică şi ştiinţifică a Disciplinei Cardiologie, Departamentul Medicină Internă, 16.05.19.

Lucrarea brevetată: CBSD s 2018 0117 /2018.12.06.

Scurtă descriere: Esenţa invenţiei constă în utilizarea datelor anchetei, datele examenului clinic şi paraclinic pentru identificarea pacienţilor cu risc crescut de dezvoltare a sindromului cardiorenal în insuficienţă cardiacă cronică.

Eficacitatea implementării: Avantajul constă în sporirea exactităţii şi obiectivizării sindromului cardiorenal la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Metoda propusă este accesibilă, nu necesită utilaj medical şi permite depistarea precoce în 83.95% cazuri a bolnavilor cu risc sporit de agravare, fapt ce impune o atenţie sporită pentru această categorie de pacienţi cu corijare la timp a programului terapeutic.

Domenii de aplicare: Medicină.

Şef clinică subdiviziune Discliplina Cardiologie

IMSP SCM “Sfânta Treime”

dr. hab. şt. med., prof. univ., decan

L. Grib



APROB

Prorector pentru activitate științifică
USMF „Nicolae Testemițanu”,
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Gheorghe Rojnoveanu

28.05 2019

ACTUL nr. 114
DE IMPLEMENTARE A INVENȚIEI
(în procesul științifico-didactic)

1. **Denumirea:** Metodă de pronostic al riscului de accidente vasculare la pacienți cu sindrom cardiorenal tip 2 și insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție intermediară și redusă.
2. **Autorii:** Elena Bivol, Livi Grib, Constantin Jucovski.
3. **Numărul documentului:** CBSD s 2018 0121 /2018.12.11
4. **Unde și când a fost implementată:** În diagnosticul și monitorizarea sindromului cardiorenal la pacienți cu insuficiență cardiacă cronică, la fel, în activitatea didactică și științifică a Disciplinei Cardiologie, Departamentul Medicină Internă, 20.05.19.
5. **Scurtă descriere:** Esența și simplitatea invenției constă în utilizarea datelor anchetei, datelor paraclinice și examenului ecocardiografic pentru identificarea pacienților cu risc crescut de dezvoltare a accidentelor cardio- și cerebrovasculare.
6. **Eficacitatea implementării:** Avantajul constă în sporirea exactității și obiectivizării pronosticării evoluției nefavorabile a afectării renale la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Metoda propusă permite depistarea precoce, în 70% a bolnavilor cu risc sporit de accidente vasculare acute, fapt ce impune o atenție sporită pentru această categorie de pacienți cu corijare la timp a programului terapeutic.
7. **Domenii de aplicare:** Medicină.

Prezența invenției este implementată conform descrierii în cerere.

Șef clinică, Disciplina Cardiologie,
Departamentul Medicină Internă,
dr. hab. șt. med., prof. univ.



Livi Grib

Șef departament, Departamentul Știință,
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Ghenadie Curocichin



APROB

Prorector pentru activitate științifică
USMF „Nicolae Testemițanu”,
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Gheorghe Rojnovanu

28.05

2019

ACTUL nr. 113

DE IMPLEMENTARE A INVENȚIEI

(în procesul științifico-didactic)

1. **Denumirea:** Metodă de pronostic al riscului de deces la pacienți cu sindrom cardiorenal tip 2 și insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție intermediară și redusă.
2. **Autorii:** Elena Bivol, Livi Grib, Constantin Jucovschi.
3. **Numărul documentului:** CBSD s 2018 0116 /2018.12.06
4. **Unde și când a fost implementată:** În diagnosticul și monitorizarea sindromului cardiorenal la pacienți cu insuficiență cardiacă cronică, la fel, în activitatea didactică și științifică a Disciplinei Cardiologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”, 20.05.19.
5. **Scurtă descriere:** Esența invenției constă în utilizarea datelor anchetei, datelor examenului clinic, paraclinic și examenului ecocardiografic pentru prognozarea evoluției sindromului cardiorenal tip 2 în insuficiență cardiacă cronică.
6. **Eficacitatea implementării:** Avantajul constă în obiectivizarea pronosticului nefavorabil în sindromul cardiorenal la pacienții cu insuficiență cardiacă. Metoda propusă permite depistarea precoce în 79,31% cazuri a bolnavilor cu risc sporit de deces, fapt ce impune o atenție sporită pentru această categorie de pacienți cu corijare la timp a programului terapeutic.
7. **Domenii de aplicare:** Medicină.

Prezenta invenție este implementată conform descrierii în cerere.

Șef clinică, Disciplina Cardiologie,
Departamentul Medicină Internă,
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Livi Grib

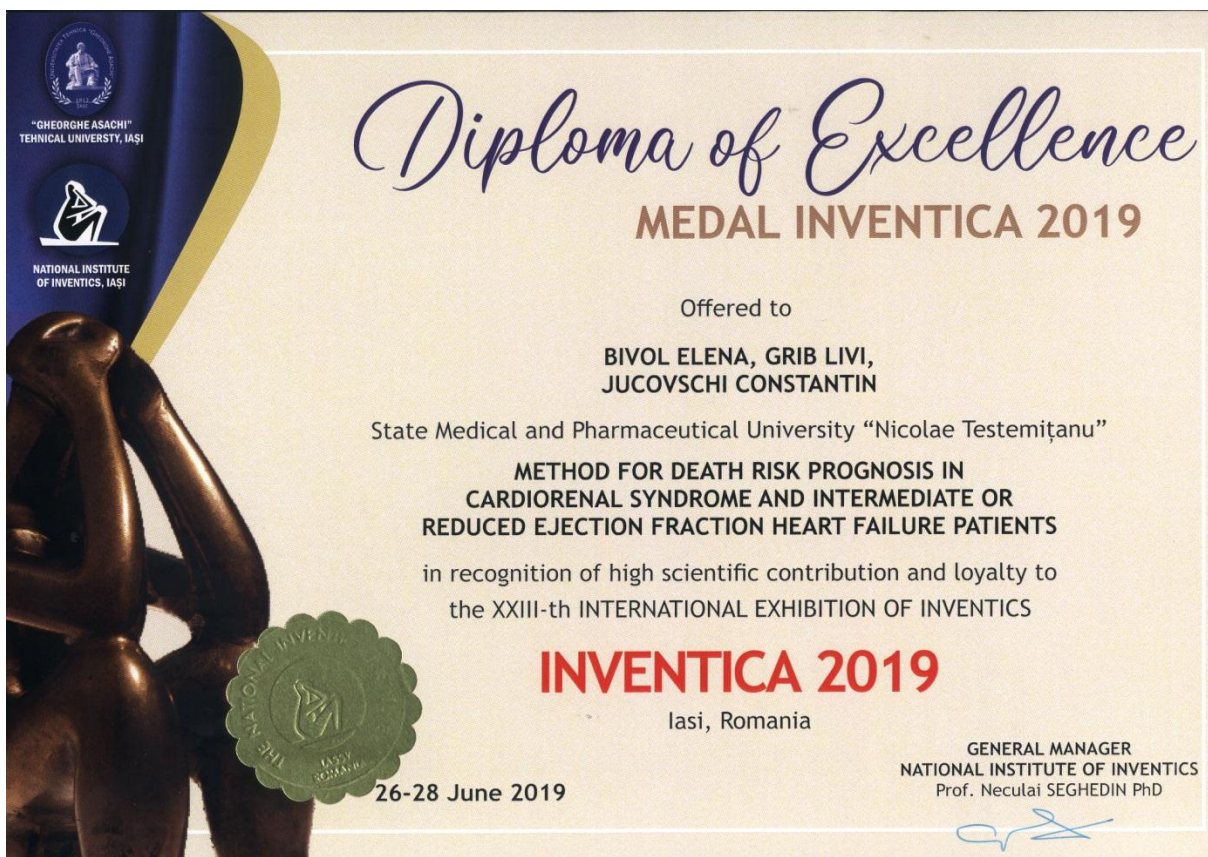
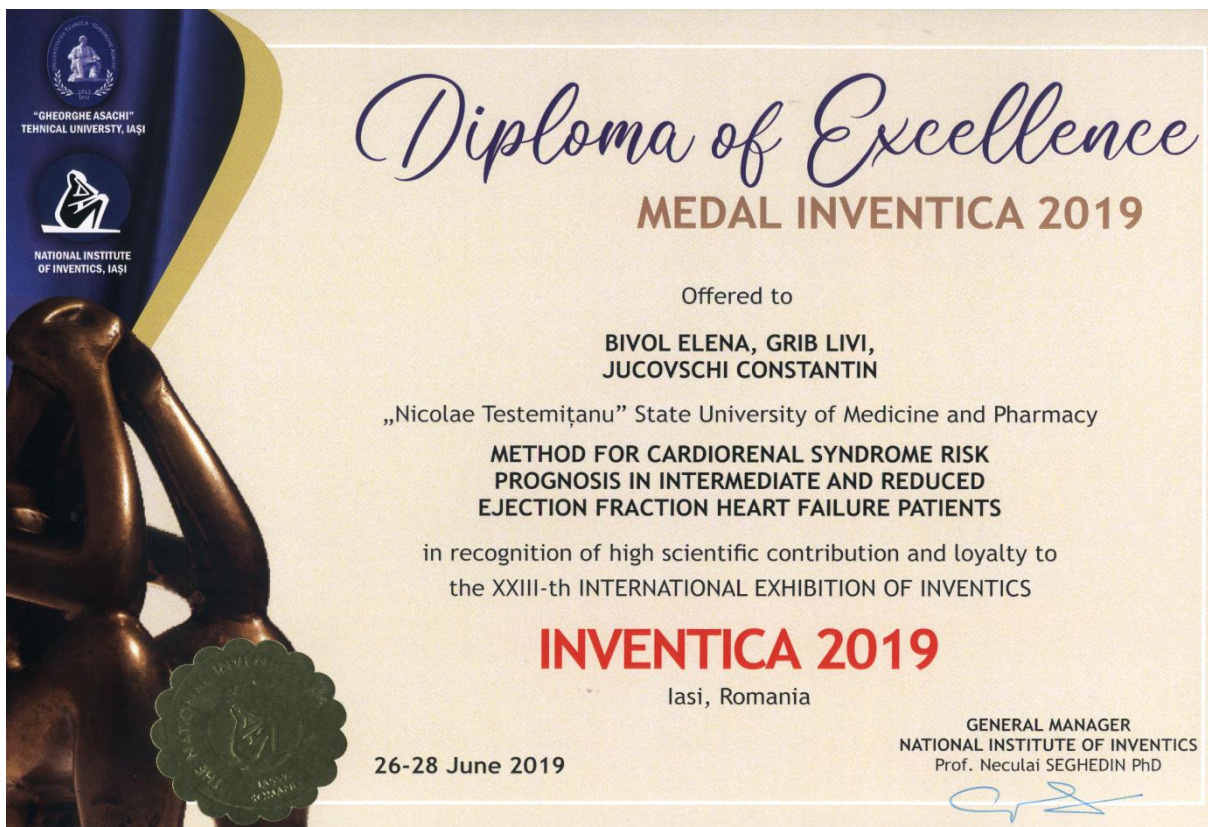
Șef departament, Departamentul Știință,
dr. hab. șt. med., prof. univ.



Ghenadie Curocichin

Diplome









SALONUL INTERNAȚIONAL DE

INVENTII
INOVAȚII

„TRAIAN VUIA” TIMIȘOARA



Diplomă

SE ACORDĂ



MEDALIA
DE AUR

pentru invenția

**METODĂ DE PRONOSTIC AL RISCULUI DE DECES LA PACIENȚI CU SINDROM
CARDIORENAL TIP 2 ȘI INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CU FRAȚIA
DE EJECTIE INTERMEDIARĂ ȘI REDUSĂ**

autori

BIVOL ELENA, MD, GRIB LIVI, MD, JUCOVSKI CONSTANTIN. MD

instituția

**UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU” REPUBLICA MOLDOVA**

Președinte juriu

Camelia MARINESCU



Președinte salon

Remi RĂDULESCU

Data 14 iunie 2019



SALONUL INTERNAȚIONAL DE

INVENȚII
INOVAȚII

"TRAIAN VUIA" TIMIȘOARA



Diplomă

SE ACORDĂ



MEDALIA
DE BRONZ

pentru invenția

**METODĂ DE PRONOSTIC A RISULUI DE ACCIDENTE VASCULARE LA
PACIENȚI CU SINDROM CARDIORENAL TIP 2 ȘI INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ
CU FRAȚIA DE EJEȚIE INTERMEDIARĂ ȘI REDUSĂ**

autori

BIVOL ELENA, MDGRIBLIVI, MD, JUCOVSKI CONSTANTIN, MD.

instituția

**UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE, "NICOLAE TESTEMIȚANU" REPUBLICA MOLDOVA**

Președinte juriu

Camelia MARINESCU



Președinte salon

Remi RĂDULESCU

Data 14 iunie 2019

SALONUL INTERNAȚIONAL DE

INVENTII
INOVAȚII

„TRAIAN VUIA” TIMIȘOARA



Diplomă

SE ACORDĂ



MEDALIA
DE ARGINT

pentru invenția

**METODA DE PRONOSTIC AL RISULUI DE SINDROM CARDIORENAL
INISUFICIENTA CARDIACA CU FRACTIA DE EJECTIE INTERMEDIARA
ȘI REDUSA**

autori

BIVOL ELENA, MD, JUCOVSKI CONSTANTIN, MD., GRIBLIVI, MD

instituția

**UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE, „NICOLAE TESTEMIȚANU” REPUBLICA MOLDOVA**

Președinte juriu

Camelia MARINESCU



Președinte salon

Remi RĂDULESCU

Data 14 iunie 2019

Expoziția Internațională Specializată

„INFOINVENT”

Ediția a XVI-a

DIPLOMĂ

MEDALIA DE ARGINT

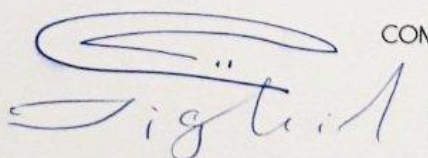
se acordă

ELENA BIVOL, LIVI GRIB, CONSTANTIN JUCOVSKI

pentru

METODE DE PROGNOSTIC AL RISCULUI DE DEZVOLTARE
A SINDROMULUI CARDIORENAL, RISCULUI DE DECES ȘI DE APARIȚIE
A ACCIDENTELOR VASCULARE ACUTE LA PACIENȚI
CU SINDROM CARDIORENAL TIP 2 ȘI INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ
CU FRAȚIA DE EJEȚIE INTERMEDIARĂ ȘI REDUSĂ

PREȘEDINTELE
COMITETULUI ORGANIZATORIC



PREȘEDINTELE JURIULUI

20-23 noiembrie 2019,
Chișinău, Republica Moldova

**Declarația
privind asumarea răspunderii**

Subsemnata, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Elena Bivol

Semnătura

Data 20.12.2019

CURRICULUM VITAE

Numele și prenumele: Elena Bivol

Cetățenia: Republica Moldova

Data nașterii: 25 aprilie 1982

Locul nașterii: Hâncești, Republica Moldova

Date de contact: 069152453

Email: bivol.e@gmail.com



Studii:

2000-2006 — studii universitare, facultatea Medicină Generală, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

2006-2009 — studii de rezidențiat, specialitatea Medicină Internă, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

2009-2011 — studii în secundariat clinic, specialitatea Endocrinologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

2014-2018 — studii de doctorat – specialitatea Boli Interne, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

Activitatea profesională:

2010-2012 — medic consultant, secția Proiecte, Programe și Investiții., IMSP Spitalul Clinic Republican, Chișinău, Republica Moldova

Din 2010 — medic endocrinolog, IMSP SCM ‘Sfînta Treime’, Chișinău, Republica Moldova

Stagii:

4.09.2017-28.09.2017 Stagiu AKH Barmherzigen Bruder Krankenhaus, Departamentul Boli Interne, Graz, Austria

25.01.2015-31.01.2015 Școala de iarnă a Societății Europene de Medicină Internă (ESIM Winter School), Riga, Letonia

2.07.2014- 4.07.2014 ‘‘Progrese in imagistica tiroidiană și paratiroidiană’’, UMF ‘‘Iuliu Hațieganu’’, Cluj-Napoca, Romania.

25.08.2012-1.09.2012	AAF/OMI - Seminarele Medicale Internaționale din Salzburg, Austria, specialitatea “Diabet” (American-Austrian Fondation/Open Medical Institute)
27.11.2011-3.12.2011	AAF/OMI - Seminarele Medicale Internaționale din Salzburg, Austria, specialitatea Medicină Internă (American-Austrian Fondation/Open Medical Institute)
27.06.2009-3.07.2009	AAF/OMI - Seminarele Medicale Internaționale din Salzburg, Austria, specialitatea Medicină Internă (American-Austrian Fondation/Open Medical Institute)

Participări la foruri științifice locale, naționale, internaționale:

- 2019 Expoziția Internațională Specializată „INFOINVENT 2019”, Chișinău, Republica Moldova
- 2019 A 58-a ediție a Congresului National de Cardiologie. Sinaia, Romania
- 2019 The 23rd International Exhibition of Inventics “INVENTICA 2019. Iași, România.
- 2019 Salonul Internațional de Invenții și Inovații „Traian Vuia” 2019, ediția a V-a. Timișoara, Romania
- 2019 3rd International Conference On Non-Communicable Diseases „Health risk factors and prevention of injuries and diseases” , Chișinău.
- 2019 Al 45-lea Congres National al Societății Romane de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Sibiu, Romania
- 2019 - A 3-a Conferință Internațională de boli Non-transmisibile “Health risk factors and prevention of injuries and diseases” Chișinău.
- 2018 A VI-a Conferință națională interdisciplinara NefroCarDia, Timișoara, Romania
- 2018 Al XVI-lea congres internațional al Federației Romane de Diabetologie, boli metabolice și nutriție, Cluj Napoca, Romania
- 2018 A 57-a ediție a Congresului National de Cardiologie. Sinaia, Romania
- 2018 Conferința dedicată Zilelor USMF “N. Testemițanu” 2018, Chișinău, Republica Moldova
- 2018 Congresul societății europene de Cardiologie ESC, Munchen, Germania
- 2018 Al 26-lea Congres al Societății Romane de Endocrinologie, Sibiu, Romania.
- 2018 The 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors, Chișinău 2018
- Ședințele Societății Medicilor Endocrinologi din Republica Moldova, Chișinău, Moldova
- Ședințele Societății Medicilor Interniști din Republica Moldova, Chișinău, Moldova

2018 Conferința a III-a de medicină a somnului și ventilație non-invazivă, Chișinău, Republica Moldova

2018 Conferința “Diabet&Boli cardiovasculare”, Grupul de studiu EASD, Chișinău, Republica Moldova

2018 Congresul III de Medicina Interna, Chișinău, Republica Moldova (Participant activ)

2017 Al 43-lea Congres National al Societății Romane de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Brașov, Romania

2017 Congresul societății europene de cardiologie ESC, Barcelona, Spania

2017 Congres internațional “Internist”, Chișinău

2015 A 3-a Conferință internațională în Nanotehnologii și Inginerie Biomedicală, Chișinău, Republica Moldova. Chronex

2015 Școala moldo-japoneză de toamnă în Nanotehnologii și Inginerie Biomedicală, Chișinău, Republica Moldova.

Apartenența la societăți:

Membru al Societății Naționale de Endocrinologie

Membru al Societății Naționale de Cardiologie

Membru al Societății Romane de Endocrinologie

Membru al Societății Romane de Cardiologie

Membru al Societății Europene de Cardiologie

2013-2016 Membru al Societății Europene de Nutriție clinică și Metabolism

Membru al Societății Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice

Abilități de lucru la calculator:

Windows, Microsoft Office, Medcalc, SPSS.

Cunoștințe avansate de gestiune a platformelor: EBSCO, Web of Knowledge, Science Direct

Limbile cunoscute:

Limba română (C2),

Limba rusă (C2),

Limba franceză (B2),

Limba engleză (C2),

Limba germana (A1).

Activitatea științifică: Autor al 31 de lucrări științifice publicate în reviste de specialitate, comunicări orale la congrese naționale și internaționale, dintre care 8 au fost prezentate și publicate la foruri internaționale, 3 brevete de invenție.

Cărți/capitole de cărți:

„Medicină internă. Breviar modulul nefrologie”. Victor Botnaru, **Elena Bivol**, Dumitru Chesov, Natalia Porcereanu

La teza:

Au fost publicate 26 publicații științifice, inclusiv 11 articole în reviste recenzate (1 articol cu factor de impact), 2 lucrări fără coautori, 3 publicații în reviste științifice internaționale; 12 teze ale comunicărilor naționale și internaționale și 3 brevete de invenție.