

Invenția se referă la medicină, în special la cardiologie și nefrologie.

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, cu care se află în conexiune. Astfel, afecțiunile cardiace și cele renale frecvent coexistă la acelaș 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.

Diagnosticul de sindrom cardiorenal este o adevărată provocare clinică și necesită respectarea a două cerințe: confirmarea afectării concomitente a cordului și rinichilor și aprecierea patologiei primare pentru a putea aprecia algoritmul optim de tratament.

În absența unor criterii sau ghiduri standardizate, în prezent se utilizează criteriile propuse de Ronco și Cruz care prevăd diagnosticul inițial al insuficienței cardiace conform Ghidului insuficienței cardiace acute și cronice din 2016 în asociere cu dovezi de afectare ale funcției renale ce pot fi explicate prin prezenta patologiei cardiace (tabel 1) [1].

Algoritmul de diagnostic al sindromului cardiorenal

Tabelul 1

ICC		Debutul BCR
Simptome tipice de IC Semne tipice de IC Reducerea FEVS SAU: FE normală sau moderat redusă și VS nedilatată, și/sau disfuncție diastolică. (ESC,ACC/AHA) NT-proBNP >125 pg/ml		Albuminurie și/sau RFG < 60ml/min/1,73m ² (KDIGO/KDOQI)
		Sau: Progresia BCR
		Scăderea progresivă a RFG > 5 ml/min/1,73m ² /an, sau > 10 ml/min/1,73m ² /5ani SAU: Creșterea albuminuriei
Plus		Asociere temporală
Plus		Plauzabilitate patofiziologică

Pe de altă parte, există multiple formule de estimare a ratei filtrării glomerulare cu utilizarea: creatininei sau cistatinei C. Creatinina este un marker ieftin, accesibil, bine cunoscut, însă are variabilitate înaltă și o latență de răspuns de cca 3 zile. Rata filtrării glomerulare măsurate se poate modifica cu >50% până când rata filtrării glomerulare estimate în baza creatininei ajunge la limita intervalului de referință. Pe de altă parte, cistatina C este un marker fidel, cu răspuns imediat și variabilitate scăzută, însă este costisitor și greu accesibil. Rezultatele obținute la estimarea funcției renale variază în dependență de stadiul acut sau cronic al afectării sau de formula utilizată.

Am examinat funcția renală la 170 pacienți prin utilizarea a 10 formule diferite de estimare. Din tabelul 2 putem observa diferențele de estimare.

Valorile medii ale RFG estimate prin diferite ecuații la subiecți cu sindrom cardiorenal și fără afectare renală

Tabelul 2

RFG estimată	SCR Medie±SEM	nonSCR Medie±SEM	p
RFG _{cyscr}	43,39±1,29	78,29±1,34	<0,0001
RFG _{cyscrG}	50,92±1,63	91,91±1,89	<0,0001
RFG _{cys}	37,77±1,41	67,64±1,79	<0,0001
RFG _{cysG}	44,34±1,72	79,22±2,17	<0,0001
RFG _{epi}	55,39±2,34	91,93±1,62	<0,0001
RFG _{epiG}	64,74±2,78	108,1±2,51	<0,0001
RFG _m	54,27±2,28	94,85±2,49	<0,0001
RFG _{mG}	62,62±2,74	111,19±3,44	<0,0001
RFG _{100/cistatina}	60,51±1,79	92,14±2,15	<0,0001
RFG _{CG}	70,37±3,25	125,6±5,06	<0,0001

Pentru diminuarea variabilității și excluderea factorilor de confuzie am decis să utilizăm formula EPI CKD în baza cistatinei și creatininei ajustată la greutatea corporală, formula recomandată și de ghidurile internaționale de nefrologie.

Forman (2004) a studiat prevalența afectării renale la pacienți spitalizați cu insuficiență cardiacă. El a identificat factorii de risc ce determină afectarea renală și a dezvoltat un model de predicție a afectării renale cu sensibilitatea de 81% și specificitatea de 62% utilizând anamneșticul de insuficiență cardiacă, anamneșticul de diabet zaharat, valoarea tensiunii arteriale sistolice, creatinina serică. Curbele supraviețuirii au fost estimate utilizând metoda Kaplan-Meier. Efectul covariațional a fost evaluat utilizând modelul regresional Cox [2].

Eficiența acestei metode se poate datora utilizării creatininei, care este marker de bază pentru diagnosticul afectării renale, deci este necesară o precizare: este aceasta o metodă de predicție sau o metodă mai complicată de diagnostic. În plus, evoluția insuficienței cardiace nu este liniară, dar se asociază frecvent cu decompensări și insuficiență cardiacă acută, care induc episoade de insuficiență renală acută cu creșterea marcată, 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, valorile tensionale, clasa funcțională a insuficienței cardiace, proteinuria și administrarea intravenoasă a furosemidului.

Dezavantajele metodei propuse de Cheng constă în aceea că ea este destinată doar situațiilor acute (risc de apariție a insuficienței renale acute în insuficiența cardiacă acută, în infarct miocardic sau după chirurgia cardiacă) [3].

Matematic problema fiind formalizată se reduce la deducerea unei reguli, criteriu de discriminare, în baza analizei datelor a două selecții: pacienți care nu au afectare renală și pacienți care au dezvoltat sindrom cardiorenal tip 2. Folosirea analizei discriminante în analiza datelor statistice ne-a permis să deducem funcția discriminantă propusă mai jos și care este pusă în esența metodei de pronosticare.

Problema pe care o rezolvă invenția este obiectivizarea metodei de apreciere a riscului de dezvoltare a sindromului cardiorenal tip 2 în insuficiența cardiacă cronică cu fracție de ejecție intermediară sau redusă ($\leq 49\%$) pentru o monitorizare mai strictă și ajustarea tacticii de tratament al pacienților cu risc crescut.

Esența invenției constă în aceea că se identifică vârsta pacientului (V), durata bolii cardiovasculare (DBCV) și prezența tulburărilor de ritm din anamneză (TR), se efectuează examenul clinic și paraclinic cu determinarea severității insuficienței cardiace (IC) și prezenței cardiopatiei ischemice (CPI), nivelului peptidului natriuretic cerebral fragmentul N terminal (NTproBNP), nivelului seric al trigliceridelor (TRIG) și al hormonului tireotrop seric (TSH), iar funcția discriminantă (F) se calculează conform formulei:

$$F = -16,775 + 0,111 \cdot V + 0,145 \cdot \text{NTproBNP} + 2,205 \cdot \text{TRIG} + 1,413 \cdot \text{IC} + 1,693 \cdot \text{TR} + 0,499 \cdot \text{CPI} + 0,040 \cdot \text{DBCV} + 0,082 \cdot \text{TSH},$$

în cazul în care $F > 0$ se confirmă diagnosticul sau se pronostichează un risc crescut de sindrom cardiorenal, iar $F < 0$ se exclude diagnosticul sau se pronostichează un risc scăzut de sindrom cardiorenal.

Rezultatul constă în identificarea pacienților cu risc crescut de dezvoltare a sindromului cardiorenal la pacienții cu insuficiență cardiacă, datorită utilizării în metoda dată a parametrilor paraclinici suplimentari.

Avantajul constă în sporirea exactității și obiectivizării sindromului cardiorenal la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Metoda propusă permite depistarea precoce a bolnavilor cu risc sporit de agravare, indiferent de patologiele renale și extrarenale coexistente, fapt ce impune o atenție sporită pentru această categorie de pacienți cu corijare la timp a programului terapeutic.

La etapa inițială s-a colectat anamneza (aprecierea vârstei, duratei patologiei cardiovasculare, prezența tulburărilor de ritm) și s-a efectuat examenul clinic primar (inclusiv aprecierea severității insuficienței cardiace și prezenței cardiopatiei ischemice), examenul paraclinic în cadrul căruia s-a efectuat dozarea peptidului natriuretic cerebral, dozarea trigliceridelor și a hormonului tireotrop.

Verificarea funcției discriminante s-a efectuat la un lot de 170 pacienți cu diagnosticul – insuficiență cardiacă, apreciindu-se funcția renală prin estimarea ratei filtrării glomerulare prin formula CKD-EPI în baza creatininei și cistatinei C. Risc crescut de sindrom cardiorenal a fost considerat în cazul în care $F > 0$ și risc scăzut dacă $F < 0$.

Conform datelor prezentate în tabelul 3, așteptam rezultat nefavorabil/prezența sindromului cardiorenal în 81(47,65%) dintre cazuri, în mod real însă, sindromul cardiorenal a fost diagnosticat la 83(48,82%) pacienți. Acest fenomen poate fi explicat prin dificultatea de diagnostic și diferențele dintre formulele de estimare a ratei filtrării glomerulare utilizate pentru confirmarea diagnosticului de sindrom cardiorenal.

Tabelul 3

Rezultatul real	Rezultatul așteptat		
	Favorabil	Nefavorabil	Total
Favorabil, persoane (%)	74(83,15%)	13(16,05%)	87(51,18%)
Nefavorabil, persoane (%)	15(16,85%)	68(83,95%)	83(48,82%)
Total, persoane (%)	89(52,35%)	81(47,65%)	170(100%)

Drept indicație pentru utilizarea acestei metode constituie depistarea precoce a pacienților cu risc sporit de dezvoltare a sindromului cardiorenal în insuficiența cardiacă în scopul întocmirii unei tactici precoce de tratament.

Contraindicații pentru utilizarea acestei metode nu sunt.

Exemple concrete de realizare

Exemplul 1

Pacientul B., 83 ani, suferă de cardiopatie ischemică (CPI) de 33 ani, 1 an în urmă a suportat un infarct miocardic acut, tulburări de ritm (TR) nu a avut. A fost internat în secția Cardiologie SCM „Sf.Treime” în stare de gravitate medie, stabilindu-se diagnosticul de insuficiență cardiacă CF III NYHA (IC = 3). A fost aplicată metoda propusă de cercetare. S-au obținut următoarele rezultate: V = 83 ani; TRIG = 0 (valoarea trigliceridelor serice 0,97 mmol/l); NTproBNP = 3,926 ng/ml; TSH – 4,8.

Valoarea calculată a funcției discriminante este de $F = 0,65673$, adică $F > 0$, ceea ce permite aprecierea unui risc crescut de sindrom cardiorenal. Metoda aplicată a demonstrat coincidența diagnosticului cu rezultatul real.

Exemplul 2

Pacienta B., 61 ani, suferă de valvulopatie reumatismală de 22 ani, concomitent are hipertensiune arterială și tulburări de ritm. Cardiopatie ischemică nu are. A fost internată în secția Cardiologie SCM „Sf.Treime” în stare de gravitate medie, stabilindu-se diagnosticul de insuficiență cardiacă CF III NYHA (IC=3). A fost aplicată metoda

propusă de cercetare. S-au obținut următoarele rezultate: V = 61 ani; TRIG = 0 (valoarea trigliceridelor serice 0,71 mmol/l); CPI = 0; NTproBNP = 1,231 ng/ml; TSH = 1,4. Valoarea calculată a funcției discriminante este de $F = -2,89870$, adică $F < 0$, fapt care permite aprecierea unui risc scăzut de dezvoltare a sindromului cardiorenal la această pacientă, ceea ce demonstrează coincidența rezultatului așteptat cu rezultatul real.

Exemplul 3

Pacientul Z., 50 ani, suferă de cardiopatie ischemică de 7 ani, de asemenea 7 ani în urmă a suportat un infarct miocardic. Concomitent are hipertensiune arterială, dereglări de ritm nu are. A fost internat în secția Cardiologie SCM „Sf.Treime” în stare de gravitate medie, fiind stabilit diagnosticul de insuficiență cardiacă CF II NYHA. A fost aplicată metoda propusă de cercetare. În urma investigațiilor efectuate s-au obținut următoarele rezultate: V = 50 ani; TRIG = 1 (valoarea trigliceridelor serice 4,73 mmol/l); CPI = 3; NTproBNP = 0,338ng/ml; TSH = 0,4. Valoarea calculată a funcției discriminante este de $F = -0,94919$, adică $F < 0$, ceea ce permite aprecierea unui risc scăzut de sindrom cardiorenal, în realitate însă, a fost identificată alterarea funcției renale. Fapt ce demonstrează necoincidența rezultatului așteptat cu rezultatul real. Acest fenomen poate fi explicat prin alegerea formulei de estimare și greutatea crescute a pacientului ($IMC = 38,53 \text{ kg/m}^2$). La utilizarea formulei CKD-EPI în baza cistatinei și creatininei ajustată la greutatea corporală rata filtrării glomerulare a fost de 46 ml/min, ceea ce corespunde diagnosticului de sindrom cardiorenal, iar la folosirea aceleiași formule neajustată la greutatea corporală, rata filtrării glomerulare a fost de 60 ml/min, ceea ce exclude diagnosticul.

Având la bază datele obținute prin estimarea ratei filtrării glomerulare prin formula CKD-EPI în baza cistatinei și cistatinei C la pacienții cu insuficiență cardiacă, metoda de apreciere a riscului propusă permite depistarea precoce a bolnavilor cu risc sporit de agravare, fapt ce impune o atenție sporită pentru această categorie de pacienți cu corijare la timp al programului terapeutic.