

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო

უნივერსიტეტი

მედიცინის ფაკულტეტი

გიორგი ლობჯანიძე

გულის და თირკმელების ურთიერთქმედების გარკვეული
მასხასიათებლები კარდიო-რენული სინდრომის პირველი და მეორე
ტიპის დროს

დისერტაცია

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის

მოსაპოვებლად

სამეცნიერო ხელმძღვანელები: ზურაბ ფაღავეა
ნინო შარაშიძე

თბილისი

2016

სარჩევი

გამოყენებული შემოკლებები.....	4
წინასიტყვაობა.....	8
შესავალი.....	9
სადისერტაციო ნაშრომის სტრუქტურა, მოცულობა და პროგრამული უზრუნველყოფა.....	14
პუბლიკაციები.....	14
1. ლიტერატურის მიმოხილვა	16
1.1. კარდიო-რენული სინდრომი.....	16
1.1.1. I ტიპის კარდიო-რენული სინდრომი.....	20
1.1.2. II ტიპის კარდიო-რენული სინდრომი.....	21
1.1.3. III ტიპის კარდიო-რენული სინდრომი.....	23
1.1.4. IV ტიპის კარდიო-რენული სინდრომი.....	24
1.1.5. V ტიპის კარდიო-რენული სინდრომი.....	25
1.1.6. მკურნალობა.....	26
1.2. გულის უკმარისობა	29
1.3. თირკმელების დაზიანების მექანიზმი	36
1.4. მარჯვენა პარკუჭის როლი.....	40
1.5. თირკმელების დაზიანება და გორგლოვანი ფილტრაციის სინქარე.....	42
1.6. დასკვნა	46
2. ეთიკური საკითხების გადაწყვეტა.....	47
2.1. მიმოხილვა.....	47
2.2. პაციენტების პირადი ინფორმაციის კონფიდენციალურობა.....	48
2.3. დასკვნა	55
3. კვლევის მიზნები, მეთოდოლოგია და პროტოკოლი.....	57
3.1. კვლევის მიზნები.....	57
3.2. დიზაინი.....	57
3.3. საკვლევი პოპულაცია, ჩართვის და გამორიცხვის კრიტერიუმები	58
3.5. სტატისტიკური დამუშავების გეგმა	58
3.6. მონაცემთა მოპოვება.....	59
4. შედეგები.....	62
5. დასკვნა	66

5. English summary	68
ACKNOWLEDGEMENTS	68
OBJECTIVES	69
BACKGROUND	69
Mechanism of Renal Impairment.....	71
The role of right ventricle and CVP.....	73
METHODS	74
Participants - Study Population.....	74
Sample size and statistical Plan.....	75
Ethical considerations.....	75
RESULTS.....	76
CONCLUSIONS	79
PUBLICATIONS.....	80
6. ბიბლიოგრაფია.....	81
დანართი 1. პაციენტის რეგისტრაციის ფორმა.....	113
დანართი 2. Patient registration form.....	114

გამოყენებული შემოკლებები

ACCF/AHA	ამერიკის კარდიოლოგთა კოლეჯის ფონდი და ამერიკის გულის ასოციაცია (American College of Cardiology Foundation/American Heart Association)
ACE Inhibitors	ანგიოტენზინის გარდამქმნელი ფერმენტის (აგფ) ინჰიბიტორები (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors)
ACS	მწვავე კორონარული სინდრომი (Acute Coronary Syndrome)
ADCHF	მწვავე, დეკომპენსირებული შეგუბებითი გულის უკმარისობა (Acute Decompensated Congestive Heart Failure)
ADHF	მწვავე დეკომპენსირებული გულის უკმარისობა (Acute Decompensated Heart Failure)
AHF	გულის მწვავე უკმარისობა (Acute Heart Failure)
AKI	თირკმელების მწვავე დაზიანება (Acute Kidney Injury)
AVP	არგინინ ვაზოპრესინი (Arginine Vasopressin)
ARBs	ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკერები (Angiotensin II Receptor Blockers)
BNP	B-ტიპის ნატრიურული პეპტიდი (B-type Natriuretic Peptide)
BIVA	ბიომპედანსური ვექტორული ანალიზი (Bioimpedance Vector Analysis)
BUN	სისხლის შარდოვანა აზოტი (Blood Urea Nitrogen)
CHD	გულის თანდაყოლილი დაავადება (Congenital Heart Disease)
CHF	გულის შეგუბებითი უკმარისობა (Congestive Heart Failure)

CKD	თირკმელების ქრონიკული დაავადება (Chronic Kidney Disease)
CKD-EPI	თირკმელების ქრონიკული დაავადების ეპიდემიოლოგთა კოლაბორაციის ფორმულა (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula)
CO	გულის წუთმოცულობა (Cardiac Output)
COPD	ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
CRS	კარდიო-რენული სინდრომი (Cardio-Renal Syndrome)
CRCS	კარდიო-რენული კახექსიის სინდრომი (Cardio-Renal Cachexia Syndrome)
CVP	ცენტრალური ვენური წნევა (Central Venous Pressure)
EF	განდევნის ფრაქცია (Ejection Fraction)
eGFR	გორგლოვანი ფილტრაციის შეფასებითი მაჩვენებელი (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EPO	ერიტროპოეტინი (Erythropoietin)
ESC	ევროპის კარდიოლოგთა საზოგადოება (European Society of Cardiology)
ESKD	თირკმელების დაავადების ტერმინალური სტადია (End Stage Kidney Disease)
GFR	გორგლოვანი ფილტრაციის სიჩქარე (Glomerular Filtration Rate)
HF	გულის უკმარისობა (Heart Failure)
HFREF	გულის უკმარისობა დაქვეითებული განდევნის ფრაქციით (Heart Failure with Reduced Ejection Fraction)
HFPEF	გულის უკმარისობა შენარჩუნებული განდევნის ფრაქციით (Heart Failure with Preserved Ejection Fraction)

	Failure with Preserved Ejection Fraction)
IAP	ინტრა-აბდომინური წნევა (Intra-Abdominal Pressure)
IRVF	მარჯვენა პარკუჭის იზოლირებული უკმარისობა (Isolated Right Ventricular Failure)
JNC	ერთობლივი ეროვნული კომიტეტი (Joint National Committee)
KIM-1	თირკმლის დაზიანების მოლეკულა 1 (Kidney Injury Molecule-1)
LV	მარცხენა პარკუჭი (Left Ventricle)
LVEF	მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია (Left Ventricle Ejection Fraction)
MDRD	თირკმელების დაავადებების დროს მოდიფიცირებული დიეტის ფორმულა (Modification of Diet in Renal Disease formula)
NGAL	ნეიტროფილურ უელატინაზასთან ასოცირებული ლიპოკალინი (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin)
NICVP	არაინვაზიური ცენტრალური ვენური წნევა (Noninvasive Central Venous Pressure)
NKF	თირკმელების ეროვნული ფონდი (National Kidney Foundation)
NSAID	არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატები (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs)
NYHA	ნიუ-იორკის გულის ასოციაცია (New York Heart Association)
PH	ფილტვისმიერი ჰიპერტენზია (Pulmonary Hypertension)
RAAS	რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემა (Renin-Angiotensin-Aldosterone System)
RAP	მარჯვენა წინაგულის წნევა (Right Atrial Pressure)

RF	რენული სისხლმომარაგება (Renal Blood Flow)
RVP	თირკმელების ვენური წნევა (Renal Venous Pressure)
RSHF	მარჯვენამხრივი გულის უკმარისობა (Right-Sided Heart Failure)
RV	მარჯვენა პარკუტი (Systolic Blood Pressure)
RVEDD	მარჯვენა პარკუტის საბოლოო დიასტოლური დიამეტრი (Right Ventricular End-Diastolic Diameter)
SBP	სისტოლური არტერიული წნევა (Systolic Blood Pressure)
SCUF	შენელებული უწყვეტი ულტრაფილტრაცია (Slow Continuous Ultrafiltration)
SD	სტანდარტული გადახრა (Standard Deviation)
SNS	სიმპათიკური ნერვული სისტემა (Sympathetic Nervous System)
TAPSE	სამკარედინი სარქვლის რგოლისებრი ზედაპირის სისტოლური ექსკურსია (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion)
WRF	თირკმელების ფუნქციის მზარდი გაუარესება (Worsening Renal Function)

წინასიტყვაობა

მსურს მადლიერება გამოვხატო ნორვეგიის არქტიკული უნივერსიტეტის (ტრომსოს უნივერსიტეტის) პროფესორის ბიორნ სტრაუმეს მიმართ, კვლევის პროცესში გაწეული ხელმძღვანელობისთვის და ეპიდემიოლოგიასა და ბიოსტატისტიკაში ცოდნის გადრმაგების ხელშეწყობისთვის.

მადლობას ვუხდით პროფესორ ტურალფ ჰასვოლდს, მისი განსაკუთრებული წვლილისთვის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტსა და ტრომსოს უნივერსიტეტს შორის თანამშრომლობის გადრმაგებისთვის, რომელიც განხორციელდა პროექტ “სადოქტორო პროგრამა საზოგადოებრივ ჯანდაცვაში: ნორვეგიის განათლების მესამე საფეხურის გამოცდილება საქართველოსთვის” ფარგლებში.

სწავლის პერიოდში გაწეული მხრდაჭერისთვის, ხელმძღვანელობისთვის და სასარგებლო რჩევებისთვის განსაკუთრებულ მადლობას ვუხდით პროფესორ ზურაბ ფადავას, თსუ მედიცინის ფაკულტეტის დეკანს ალექსანდრე ცისკარიძეს, პროფესორ დიმიტრი კორძაიას, ასოცირებულ პროფესორ ნინო ჩიხლაძეს და ასოცირებულ პროფესორ ნინო შარაშიძეს.

და ბოლოს, მადლობას ვუხდით ჩემს მშობლებს და ჩემს მეუღლეს, გულითადი მხარდაჭერისთვის და სასარგებლო რჩევებისთვის.

შესავალი

წარმოდგენილი კვლევა განხორციელდა თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის მედიცინის ფაკულტეტის დოქტორანტურის პროგრამის ფარგლებში და მისი მიზანი იყო კარდიო-რენული სინდრომის I და II ტიპით დაავადებულ პაციენტებში მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის (LVEF), მარჯვენა პარკუჭის უკმარისობის (RSHF), ცენტრალური ვენური წნევის (CVP) და თირკმელების ფუნქციის დარღვევის (გამოსატული, როგორც შემცირებული გორგლოვანი ფილტრაციის სიჩქარე - $GFR < 90$) ურთიერთკავშირის დადგენა.

კვლევის თემატიკის შერჩევა განაპირობა საკითხის აქტუალობამ – კარდიო-რენული სინდრომის დეფინიციის და კლასიფიკაციის შესახებ ინფორმაცია პირველად 2008 წელს გამოჩნდა სამეცნიერო ლიტერატურაში და იმთავითვე მიიპყრო სამედიცინო საზოგადოების ყურადღება. თუმცა, გულის და თირკმელების დისფუნქციის თანხვედრა კლინიკურ პრაქტიკაში დიდი ხანია ექიმების ინტერესის საგანს წარმოადგენს⁵⁹. სტატისტიკური მონაცემებით, თირკმელების ზომიერი-მძიმე დაზიანება გულის უკმარისობის მქონე პაციენტების დაახლოებით 30 - 60 პროცენტში აღინიშნება². გულსა და თირკმელებს შორის ურთიერთკავშირი კომპლექსური პროცესია და მოიცავს რამოდენიმე ძირითად ფაქტორს: მიოკარდიუმის სისტოლური და დიასტოლური ფუნქციის დარღვევას შეუძლია გამოიწვიოს ჰემოდინამიკური დარღვევები, როგორებიცაა შემცირებული დარტყმითი მოცულობა და წუთმოცულობა, არასრული არტერიული ავსება, გაზრდილი წინაგულოვანი წნევა და ვენური შეგუბება²⁴.

მიუხედავად საკითხის მიმართ არსებული დიდი ინტერესისა, გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების დროს თირკმელების ფუნქციის გაუარესების პათოფიზიოლოგია ჯერაც არ არის სრულყოფილად შესწავლილი. ბოლო დროის გამოკვლევები აჩვენებს, რომ გულის პირველადი და თირკმელების მეორადი დისფუნქციის მქონე პაციენტების მართვა მხოლოდ “შემცირებული ნაკადის” თეორიაზე დაყრდნობით, არ იძლევა სასურველ შედეგებს^{34 35}. ასევე დადგინდა, რომ ინტრა-აბდომინური წნევის (IAP) და ცენტრალური ვენური წნევის მატება, რომელიც თავის მხრივ ზრდის რენულ ვენურ წნევას (RVP), GFR-ის შემცირებას განაპირობებს⁶⁰.

აღნიშნული გარემოებების გათვალისწინებით ინტერესს იწვევს მარჯვენა პარკუჭის (RV) როლი კარდიო-რენული სინდრომის პათოგენეზში. თუმცა, მარჯვენა პარკუჭის ფუნქციური მდგომარეობის შეფასება პრობლემას წარმოადგენს - არ არსებობს ერთი, საზოგადოდ მიღებული და პრაქტიკაში გამოყენებადი RV ინდექსი⁵⁴. მარჯვენა პარკუჭის რთული ანატომიის გამო, მხოლოდ რამოდენიმე ექოსკოპიური პარამეტრია მიხნეული სარწმუნოდ, რომელთა შორისაც უპირატესობა TAPSE-ს, ანუ სამკარედიანი სარქველის რგოლისებრი ზედაპირის სისტოლური ექსკურსიას ენიჭება⁵⁵. ფრანკ დინი (Frank L. Dini) და თანაავტორებმა შეისწავლეს RV დისფუნქციის და თირკმელების ქრონიკული დაავადების (CKD) ურთიერთკავშირი გულის ქრონიკული უკმარისობის მქონე პაციენტებში და დაადგინეს, რომ TAPSE-ს და GFR-ს შორის არსებობს მნიშვნელოვანი კორელაცია⁵³.

ცენტრალური ვენური წნევა, რომელიც მარჯვენა წინაგულოვანი წნევის (RAP) მიახლოებითი მაჩვენებელია, ასევე შესაძლოა გამოყენებულ იქნეს მარჯვენა პარკუჭის ფუნქციური მდგომარეობის შეფასებისთვის, თუმცა, ყოველთვის გასათვალისწინებელია სხვა გულ-სისხლძარღვოვანი პარამეტრები, მაგალითად, როგორცაა მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია (LVEF), რადგან მარჯვენამხრივი წნევა შესაძლოა ირიბად ასახავდეს მარცხენამხრივ წნევას და მარცხენამხრივი ავსების წნევა შესაძლოა იყოს მარცხენა გულის ფუნქციური მდგომარეობის ნიშანი⁵⁶. კევინ დამანის (Kevin Damman) და თანაავტორების მიერ ჩატარებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ CVP ასოცირებულია თირკმელების ფუნქციის გაუარესებასთან და დამოუკიდებლად უკავშირდება ყველა მიზეზით გამოწვეულ სიკვდილობას გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების მქონე პაციენტების ფართო სპექტრში⁴¹. ჰეიკო უთოფტის (Heiko Uthofft) და თანაავტორების მიერ ჩატარებულმა კვლევამ უფრო განამტკიცა მოსაზრება, რომ CVP არის მნიშვნელოვანი პროგნოსტიკური ფაქტორი თირკმელების ფუნქციის გაუარესებისთვის, განსაკუთრებით მაშინ, როდესაც ის უკავშირდება დაქვეითებულ წუთმოცულობას⁴². აღნიშნული კვლევები სხვა რელევანტურ წყაროებთან ერთად დეტალურად განხილულია წარმოდგენილი ნაშრომის ლიტერატურის მიმოხილვის ნაწილში.

კარდიო-რენული სინდრომის მქონე პაციენტების მართვა არ არის მარტივი საკითხი, რადგან ერთ ორგანოთა სისტემაზე მიმართულ მკურნალობას შესაძლოა ჰქონდეს სასარგებლო, ან პირიქით, საზიანო შედეგი მეორე ორგანოთა სისტემის ფუნქციურ მდგომარეობაზე. სწორედ ამიტომ, განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება გულსა და თირკმელებს შორის არსებული ურთიერთკავშირის მექანიზმის სრულყოფილად შესწავლას და გააზრებას.

აღნიშნულ საკითხში მეტი სიცხადის შეტანის მიზნით დაიგეგმა და განხორციელდა წარმოდგენილი კვლევა, რომელიც ეფუძნება ჰიპოთეზას, რომ CVP, მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციაზე მეტად არის კორელაციაში თირკმელების ფუნქციის დარღვევასთან იმ პაციენტებში, რომლებსაც აღნიშნებათ კარდიო-რენული სინდრომის I და II ტიპი.

კვლევის დიზაინი განისაზღვრა, როგორც რეტროსპექტიული კოს-სექციული და საერთაშორისო გამოცდილების გათვალისწინებით შემუშავდა განხორციელების გეგმა, რომელიც მოიცავდა შემდეგ ეტაპებს ^{61 62 63}:

- საკვლევი საკითხის გარშემო არსებული სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვა და ანალიზი;
- კვლევის მიმდინარეობისას მოსალოდნელი ეთიკური საკითხების ანალიზი და გადაჭრის გზების განსაზღვრა;
- კვლევის პროტოკოლის შემუშავება (ჩართვის და გამორიცხვის კრიტერიუმები, შერჩევის მოცულობა და სხვ.);
- პროტოკოლის რეგისტრაცია საერთაშორისო რეესტრში;
- სამედიცინო დაწესებულებების შერჩევა და ეთიკის კომისიების თანხმობის მოპოვება კვლევის განხორციელებაზე;
- მონაცემების ამოღება სამედიცინო ჩანაწერებიდან, მონაცემთა ბაზის შექმნა;
- მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი;
- პუბლიკაციების მომზადება და გამოქვეყნება სამეცნიერო ჟურნალებში, უნივერსიტეტის დოქტორანტურის დებულების შესაბამისად.

როგორც უკვე აღინიშნა, კვლევა მოიცავდა პაციენტებს კარდიო-რენული სინდრომის I და II ტიპით. შესაბამისად, ჩართვის კრიტერიუმები იყო HF და eGFR <90. გამორიცხვის კრიტერიუმები განსაზღვრული იყო შემდეგნაირად:

1. თირკმელების ფუნქციის დარღვევის დამოუკიდებელი რისკ-ფაქტორების არსებობა (მაგალითად, სეფსისი, დიაბეტი);
2. პირველადი ნეფროპათია ან მეორადი ნეფროპათია გამოწვეული გულის უკმარისობის გარდა ნებისმიერი სხვა მიზეზით.

რეტროსპექტიულად შესწავლილ იქნა იმ პაციენტების სამედიცინო ჩანაწერები, რომლებიც დროის განსაზღვრულ მონაკვეთში ჰოსპიტალიზირებულები იყვნენ წინასწარ შერჩეული სამედიცინო დაწესებულების * ინტენსიური თერაპიის და ზოგად-თერაპიულ განყოფილებებში გულის უკმარისობის დიაგნოზით (ICD10: I50.0 – I50.9). კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ კარდიო-რენული სინდრომის მეორე ტიპის დროს მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის შემცირება არ უკავშირდება თირკმელების ფუნქციის გაუარესებას (აღინიშნა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ურთიერთობა LVEF-ს და eGFR-ს შორის (n=44, r=-0.336, p=0.026)). ამავე კატეგორიაში, გამოვლინდა კავშირი NYHA-ს კლასიფიკაციით გულის უკმარისობის ფუნქციური კლასის მატებას და eGFR-ის შემცირებას შორის (n=44, r=-0.349, p=0.02). პირსონის კორელაციის ტესტმა კი აჩვენა საშუალო დასწვრივი (უარყოფითი) კავშირი CVP-ს და eGFR-ს შორის (r=-0.48, p=0.13) კარდიო-რენული სინდრომის პირველი ტიპის დროს, რაც განსაზღვრავს შერჩევის სასურველ მოცულობას სტატისტიკური ანალიზისათვის ამგვარი, მაგრამ უფრო ფართომასშტაბიანი კვლევებისთვის.

ზემოთაღნიშნული შედეგები გვაძლევს საფუძველს ვიფიქროთ, რომ მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის შემცირება არ უკავშირდება თირკმელების ფუნქციის გაუარესებას კარდიო-რენული სინდრომის II ტიპის დროს. დიასტოლური

* ჰოსპიტალური ქსელი “მედალფას” 4 სამედიცინო ცენტრი, მედიკლაბჯორჯია, სისხლძარღვთა და გულის დაავადებათა ცენტრი

დისფუნქცია, მარჯვენაპარკუჭოვანი უკმარისობა, ვენური შეგუბება და ნეიროჰორმონალური აქტივაცია არის სავარაუდოდ ის ძირითადი ფაქტორები, რომლებიც იწვევს GFR-ის შემცირებას გულის ქრონიკული უკმარისობის მქონე პაციენტებში. კარდიო-რენული სინდრომის I ტიპის დროს შესაძლოა ცენტრალური ვენური წნევა LVEF-ზე მეტად იყოს კორელაციაში თირკმელების ფუნქციის გაუარესებასთან, თუმცა, მიღებული შედეგების ვერიფიცირება საჭიროა უფრო ფართომასშტაბიანი კვლევით, რომელსაც შესაძლოა ჰქონდეს მნიშვნელოვანი გავლენა კარდიო-რენული სინდრომის სრულყოფილად გააზრების და მართვის თვალსაზრისით (იხ.: დასკვნა, გვ.66).

სადისერტაციო ნაშრომის სტრუქტურა, მოცულობა და პროგრამული უზრუნველყოფა

სადოქტორო ნაშრომი წარმოდგენილია ქართულ ენაზე, შემაჯამებელი დასკვნით ინგლისურ ენაზე. ჯამში მოიცავს 114 ნაბეჭდ A4 გვერდს, აქედან, 2 სურათს, 10 ცხრილს, 1 გრაფიკს და ორ დანართს (ინგლისურენოვან დასკვნაში წარმოდგენილია 1 სურათი, 3 ცხრილი და 1 გრაფიკი).

სადოქტორო ნაშრომის, ისევე როგორც პუბლიკაციების მომზადებისას გამოყენებულია Thomson Reuters-ის ბიბლიოგრაფის მართვის პროგრამა EndNote X7. ციტირებულია 287 ლიტერატურული წყარო.

მონაცემთა სტატისტიკური დამუშავებისთვის გამოყენებულია პროგრამა IBM SPSS Statistics 22.

პუბლიკაციები

სადოქტორო კვლევაზე მუშაობის დასაწყისში განისაზღვრა პუბლიკაციების მომზადების გეგმა 3 ძირითადი მიმართულებით: კვლევის განხორციელებისას მოსალოდნელი ეთიკური საკითხების მიმოხილვა, საკვლევი თემატიკის სრულყოფილი ლიტერატურული ანალიზი და კვლევის შედეგების გამოქვეყნება. აღნიშნული გეგმა განხორციელდა წარმატებით. წარმოდგენილი ნაშრომი ეფუძნება შემდეგ პუბლიკაციებს:

1. George Lobzhanidze (First Author). Ethical considerations in non-experimental studies - Georgian and Norwegian experience. PUBLIC HEALTH, ELSEVIER †, 2016.
2. George Lobzhanidze (Sole Author). The role of right-sided heart failure in patients with Cardio-Renal Syndrome. TRANSLATIONAL AND CLINICAL MEDICINE - GEORGIAN MEDICAL JOURNAL, 2016.

† 5-Year Impact Factor: 1.746 © Journal Citation Reports 2016, published by Thomson Reuters

3. George Lobzhanidze (Sole Author). Cardio-Renal Syndrome type 1: the role of Central Venous Pressure and Left Ventricle Ejection Fraction. International Journal of Sciences: Basic and Applied Research, 2016.
4. George Lobzhanidze (Sole Author). The Association among Left Ventricle Ejection Fraction and eGFR in patients with Cardio-Renal Syndrome Type 2. (article in review).

1. ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1. კარდიო-რენული სინდრომი

გულის და თირკმელების ფუნქციის დარღვევა ხშირად თანხვედრა კლინიკურ პრაქტიკაში - ერთ-ერთი მათგანის პირველადი დაზიანება იწვევს მეორეს მეორად დისფუნქციას⁶⁴. ეს ურთიერთკავშირი ქმნის პათოფიზიოლოგიურ საფუძველს კლინიკური მდგომარეობისა, რომელიც ცნობილია, როგორც კარდიო-რენული სინდრომი. ამ ტერმინის ქვეშ ძირითადად იგულისხმება თირკმელების უკმარისობის განვითარება/პროგრესირება არსებული გულის უკმარისობის ფონზე, თუმცა, ხშირად ასევე იგულისხმობენ მდგომარეობას, როდესაც თირკმელების დაქვეითებული ფუნქცია მეორადად იწვევს გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ფუნქციის დარღვევას (აღნიშნულ მდგომარეობას ასევე უწოდებენ რენო-კარდიულ სინდრომს)^{14 21}.

თირკმელების ზომიერი-მძიმე დაზიანების (განისაზღვრება, როგორც $GFR < 60$ მლ/წთ 1,73 მ²-ზე) გავრცელება (პრევალენსი) გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში არის დაახლოებით 30-დან 60 პროცენტამდე²⁻⁵. NYHA-ს მე-4 ფუნქციური კლასის გულის უკმარისობის მქონე პაციენტების 39%-ს და მე-3 ფუნქციური კლასის 31%-ს აღენიშნებათ თირკმელების მძიმე ხარისხის დაზიანება⁶⁵. ასევე, არსებობს მონაცემები, რომ თირკმელების დაავადების ტერმინალური სტადიით (ESKD) დიაგნოსტირებული პაციენტების სიკვდილობის 44% განპირობებულია გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებით⁶⁶.

გულის და თირკმელების დაავადებების ურთიერთკავშირი გამოიხატება შემდეგი ფაქტებით⁶:

- სიკვდილობა გაზრდილია გულის უკმარისობის მქონე იმ პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებათ შემცირებული GFR ⁷;
- თირკმელების ქრონიკული დაავადების მქონე პაციენტებს აქვთ გულ-სისხლძარღვთა ათეროსკლეროზული დაავადების და გულის უკმარისობის გაზრდილი რისკი; გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები კი წარმოადგენს

თირკმელების უკმარისობის მქონე პაციენტების სიკვდილობის დაახლ. 50 პროცენტს⁸;

- მწვავე ან ქრონიკულ სისტემურ დაავადებებს შეუძლიათ გამოიწვიონ როგორც გულის, ასევე თირკმელების დისფუნქცია⁹.

პროფესორ კლაუდიო რონკოს[‡] და თანაავტორების მიერ 2008 წელს განისაზღვრა კარდიო-რენული სინდრომის ხუთი ტიპი, რომლებიც ერთმანეთისგან განირჩევა კლინიკური მიმდინარეობის, პათოფიზიოლოგიის, დიაგნოსტიკების და მართვის ტაქტიკის მიხედვით¹⁰. აღნიშნული კლასიფიკაცია 2010 წლის კონფერენციაზე მოწონებულ იქნა ორგანიზაცია “მწვავე დიალიზის ხარისხის ინიციატივის” (ADQI)[§] მიერ.

კარდიო-რენული სინდრომი მოიცავს როგორც მწვავე, ასევე ქრონიკული მიმდინარეობის მდგომარეობებს, რომლებიც ხასიათდებიან როგორც გულის პირველადი, ასევე თირკმელების პირველადი დაზიანებით:

- I ტიპი: მწვავე, დეკომპენსირებული გულის უკმარისობა (ADHF) იწვევს თირკმელების მწვავე დაზიანებას. სხვადასხვა მოსახლეობაში, ADHF-ის გამო ჰოსპიტალიზირებული პაციენტების 27% - 40%-ს აღენიშნება თირკმელების მწვავე დაზიანება (AKI)^{**}. შესაბამისად, I ტიპის CRS ხშირად გვხვდება კარდიოლოგიური ინტენსიური თერაპიის განყოფილებებში¹¹⁻¹⁴;
- II ტიპი: გულის ქრონიკული დაავადება იწვევს თირკმელების ქრონიკულ დაავადებას; “გულის ქრონიკული დაავადება” შესაძლოა მოიცავდეს ისეთ მდგომარეობებს, როგორებიცაა გულის ქრონიკული უკმარისობა, თანდაყოლილი მანკი, წინაგულების ციმციმი, კონსტრიქციული პერიკარდიტი და კორონარული არტერიების დაავადება¹⁵;
- III ტიპი: თირკმელების მწვავე დაზიანება იწვევს გულის დისფუნქციას - არითმიის ან გულის უკმარისობის სახით¹⁶. მე-3 ტიპი გვხვდება უფრო

[‡] Claudio Ronco, MD. ნეფროლოგიის დეპარტამენტი, წმ. ბორთოლოს ჰოსპიტალი, ვიენა, იტალია.

[§] Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) - საერთაშორისო, ინტერდისციპლინური ორგანიზაცია, რომელიც აერთიანებს მსოფლიოს 150 წამყვანი უნივერსიტეტის წარმომადგენელს. დაარსდა 2000 წელს.

^{**} ადრე გამოიყენებოდა ტერმინი - თირკმელების მწვავე უკმარისობა (Acute Renal Failure (ARF))

იშვიათად, ვიდრე I ტიპი, თუმცა, ეს შესაძლოა განპირობებული იყოს იმით, რომ ეს ტიპი უფრო ნაკლებად არის შესწავლილი¹⁰;

- IV ტიპი: თრკმელების პირველადი დაავადება იწვევს დარღვევებს გულის მხრივ, როგორებიცაა პარკუჭების ჰიპერტროფია, მარცხენა პარკუჭის დიასტოლური დისფუნქცია და გულ-სისხლძარღვთა გართულებების გაზრდილი რისკი¹⁷⁻¹⁹;
- V ტიპი: გულის და თრკმელების კომბინირებული უკმარისობა გამოწვეული სისტემური დაავადებით. CRS-ის ეს ტიპი შესაძლოა მოიცავდეს მრავალ მწვავე და ქრონიკულ მგდომარეობას, როდესაც აღინიშნება გულის და თირკმლების ერთობლივი დისფუნქცია (მაგალითად, შაქრიანი დიაბეტი, სეფსისი, სისტემური წითელი მგლურა და სხვ.)²⁰. CRS-ის აღნიშნულ ტიპს ასევე უწოდებენ მეორად კარდიო-რენულ სინდრომს^{20 22}.

ტერმინი კარდიო-რენული კახექსიის სინდრომი გამოიყენება იმ შემთხვევაში, როდესაც აღინიშნება CRS-ს ფონზე კახექსიის განვითარება ან კახექსიის ფონზე CRS-ს განვითარება²³.

აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ CRS-ის ამ კლასიფიკაციას ჰყავს სეპტიკოსებიც, კერძოდ, ბრანკო ბრაამი (Branko Braam) და თანაავტორები მიიხნევენ, რომ CRS-ის ტიპების განსაზღვრა ორგანოთა დაზიანების რიგითობაზე (პირველადი, მეორადი) და განვითარების მიმდინარეობაზე (მწვავე, ქრონიკული) დაყრდნობით, მეტად მარტივი და ხელოვნურია^{67 68}. ისინი კარდიო-რენულ სინდრომს აღიქვამენ როგორც ერთ მთლიან, ინტეგრირებულ პროცესს, სადაც გულის და თირკმელების კომბინირებული უკმარისობა აუარესებს ერთმანეთის ფუნქციას იდენტური პათოფიზიოლოგიური მექანიზმებით. შესაბამისად, არ აქვს მნიშვნელობა თუ რომელი ორგანოს დისფუნქცია განვითარდება პირველად, რადგან ადგილი აქვს ერთი და იგივე ნეიროჰორმონალური სისტემების აქტივაციას ორივე შემთხვევაში, რაც იწვევს გულ-სისხლძარღვთა დაავადების პროგრესირებას ან ორივე ორგანოს ფუნქციის გაუარესებას. ეს ნეიროჰორმონალური სისტემები იყოფა ორ ძირითად კატეგორიად: “ჰემოდინამიკური ფაქტორები” და “არა-ჰემოდინამიკური ფაქტორები”, ანუ “კარდიო-რენული კონექტორები”⁶⁴.

კარდიო-რენული სინდრომის შემთხვევების მატებასთან ასოცირებულია შემდეგი რისკ-ფაქტორების არსებობა ⁶⁹:

- მოხუცებულთა ასაკი
- თანმხლები დაავადებები (შაქრიანი დიაბეტი, არაკონტროლირებადი არტერიული ჰიპერტენზია, ანემია)
- მედიკამენტების მოხმარება (არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატები (NSAID), შარდმდენები, ანგიოტენზინის გარდამქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორები (ACE Inhibitors), ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკერები (ARBs))
- გულის უკმარისობის ან მარცხენა პარკუჭის დაქვეითებული განდევნის ფრაქციის ანამნეზი
- გადატანილი მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტი
- HF ფუნქციური კლასი NYHA-ს მიხედვით
- მომატებული კარდიული ტროპონინები
- თირკმელების ქრონიკული დაავადება (შემცირებული eGFR, მომატებული სისხლის შარდოვანა აზოტი (BUN), კრეატინინი ან ცისტატინი)

გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ შემცირებული GFR, მნიშვნელოვანია განვასხვაოთ თირკმელების პირველადი დაავადება და კარდიო-რენული სინდრომით გამოწვეული თირკმელების დაქვეითებული ფუნქცია ⁷⁰. ეს განსხვავება შესაძლოა იყოს ძალზედ რთული, რადგან პაციენტების გარკვეულ ნაწილს აღენიშნება როგორც თირკმელების ქრონიკული დაავადება, ასევე კარდიო-რენული სინდრომი (იგულისხმება I და II ტიპი) ⁷¹. ის, რაც გვაფიქრებინებს თირკმელების პირველად დაავადებაზე, არის მნიშვნელოვანი პროტეინურია (ხვეულებრივ, 1000 მგ/დღ-ზე მეტი), ჰემატურია პიურიით და ცილინდრურიით ან მის გარეშე, და/ან რადიოლოგიური კვლევებით გამოვლენილი თირკმელების შემცირებული ზომა ⁷². თუმცა, ნორმალური შარდის საერთო ანალიზი, რომელიც, როგორც წესი, ხშირია კარდიო-რენული სინდრომის დროს, ასევე შეიძლება აღინიშნებოდეს ზოგიერთი კატეგორიის თირკმელების დაავადებების დროსაც, მათ შორის ნეფროსკლეროზის და ობსტრუქციული ნეფროპათიის დროს ^{73 74}.

1.1.1. I ტიპის კარდიო-რენული სინდრომი

I ტიპის, ანუ მწვავე კარდიო-რენული სინდრომი, ხასიათდება გულის ფუნქციის სწრაფი გაუარესებით, რასაც მიყვავართ თირკმელების მწვავე დაზიანებამდე. გულის მწვავე უკმარისობა შესაძლოა მიმდინარეობდეს ⁷⁵:

- ჰიპერტენზიის ფონზე განვითარებული ფილტვების შეშუპებით, როდესაც შენახულია მარცხენა პარკუჭის სისტოლური ფუნქცია;
- მწვავე, დეკომპენსირებული შეგუბებითი გულის უკმარისობით (ADCHF);
- კარდიოგენული შოკით.

მექანიზმი, რომლითაც გულის მწვავე უკმარისობა იწვევს თირკმელების მწვავე დაზიანებას, მეტად რთული და მრავალმხრივია ⁷⁶. თირკმელების ფუნქციის გაუარესება არის არა მხოლოდ დაავადების სიმძიმის მანვენებელი, არამედ განაპირობებს გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დისფუნქციის გაუარესების აქსელერაციას, სავარაუდოდ ანთებითი გზების აქტივაციის წყალობით ⁷⁷. დაბალი წუთმოცულობა და/ან მაღალი ვენური წნევა, რაც იწვევს რენულ შეგუბებას, მეტი ალბათობით წარმოადგენს თირკმელების მწვავე დაზიანების განვითარების ძირითად მიზეზს ⁷⁸.

ასეთ სიტუაციაში, რეაქცია დიურეტიკებზე შესაძლოა დარღვეული იყოს და გამოვლინდეს შეგუბებითი მდგომარეობა (პერიფერიული ედემა, სხეულის ჭარბი წონა, მაღალი ცენტრალური ვენური წნევა) მნიშვნელოვან ჰიპონატრემიასთან ერთად ⁷⁹. გამოვლენილი მოცულობითი გადატვირთვის დროს შარდმდენები უნდა დაინიშნოს დიურეზის ეტაპობრივი ზრდის მიღწევით, მეტ-ნაკლებად ოპტიმალური ჰიდრატაციული სტატუსის მიღწევამდე, ელექტროლიტური დარღვევების კორექტირების პარალელურად ^{80 81}. ბიომარკერები, როგორცაა B-ტიპის ნატრიურული პეპტიდი (BNP), ტექნოლოგიურ საშუალებებთან ერთად, როგორცაა ბიომპედანსური ვექტორული ანალიზი (BIVA), შესაძლოა დაგვეხმაროს ჭარბი ჰიდრატაციის ხარისხის შეფასებაში, რაც თავის მხრივ გვეხმარება დიურეტიკებით და ულტრაფილტრაციით (SCUF) მკურნალობის

ტაქტიკის განსაზღვრაში ადეკვატური ჰიდრატაციული სტატუსის მიღწევის მიზნით 11-14.

გულის უკმარისობის და მისი მკურნალობის პროცესის ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი გართულება არის ჰიპონატრემიის განვითარება^{82 83}. ჰიპონატრემია ვითარდება არგინინ ვაზოპრესინის (AVP) არაოსმოსური გამოყოფის, რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემის ნეიროჰორმონალური აქტივაციის და სიმპათიკური ნერვული სისტემის აქტივაციის გამო⁸⁴. გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში განვითარებული ჰიპონატრემია დაკავშირებულია არაკეთილსაიმედო პროგნოზთან და დიურეტიკების გამოყენების შეზღუდვასთან⁸⁵.

AVP ანტაგონისტები, რომლებსაც „ვაპტანები“ ეწოდებათ, აუმჯობესებენ პლაზმის ნატრიუმის კონცენტრაციას, შარდის გამოყოფას, სხეულის წონას და ცნობიერების სტატუსს, თუმცა არ აჩვენებენ ხანგრძლივ სარგებელს სიკვდილობის შემცირების თვალსაზრისით გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში^{86 87}.

ჰიპერკალემიით, ან მის გარეშე მიმდინარე თირკმელების მწვავე დაზიანებამ შესაძლოა გავლენა იქონიოს საბოლოო გამოსავალზე, რადგან ამ დროს საჭირო ხდება ანგიოტენზინის გარდამქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორების და ალდოსტერონის ბლოკერების დანიშვნის შეზღუდვა^{88 89}. ამ ტიპის პრეპარატების სარგებლობა კი გულის უკმარისობის და მიოკარდიუმის ინფარქტის დროს მრავალი რანდომიზებული კონტროლირებული კვლევით არის დადასტურებული^{90 91 92}.

1.1.2. II ტიპის კარდიო-რენული სინდრომი

II ტიპის, ანუ ქრონიკული კარდიო-რენული სინდრომი ხასიათდება გულის ფუნქციის ქრონიკული დარღვევით (მაგალითად, გულის ქრონიკული შეგუბებითი უკმარისობა) გამოწვეული პროგრესირებადი თირკმელების ქრონიკული დაავადებით. გულის უკმარისობის ფონზე მიმდინარე თირკმელების ფუნქციის მზარდი გაუარესება (WRF) დაკავშირებულია გართულებების სიხშირის მატებასთან და ჰოსპიტალიზაციის საჭიროების ხანგრძლივობის ზრდასთან¹⁵.

გულის უკმარისობის დროს თირკმელების ფუნქციის დარღვევა დაახლოებით 25 %-ში აღინიშნება ⁹³. მიხედავად, რომ გორგლოვანი ფილტრაციის სინქარის მცირედით შემცირებაც კი იწვევს სიკვდილობის რისკის მნიშვნელოვან ზრდას ⁹⁴. ზოგიერთი მკვლევარის აზრით, თირკმელების ფუნქციის მზარდი გაუარესება შესაძლოა მიხედავდ იქნეს გულ-სისხლძარღვთა გენერალიზებული დაავადების სიმძიმის ამსახველ მარკერად ⁹⁵.

გულის ქრონიკული უკმარისობა ხასიათდება თირკმელების პერფუზიის ხანგრძლივი შემცირებით, რასაც ხშირად წინ უსწრებს ის მიკრო და მაკროანგიოპათიები, რომლებიც ასევე ასოცირებულია გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების განვითარების რისკთან ^{96 97}. ნეიროჰორმონული დარღვევები გამოიხატება ვაზოკონსტრიქტორების (ეპინეფრინი, ანგიოტენზინი, ენდოთელინი) ჭარბი გამომუშავებით და ენდოგენური ვაზოდილატატორების (ნატრიურული პეპტიდები, აზოტის ოქსიდი (NO)) მიმართ დარღვეული მგრძობელობით ⁹⁸. ბოლო დროს გამოიკვეთა სამეცნიერო ინტერესი ერთროპოეტინის (EPO) შედარებითი ან სრული დეფიციტის პათოგენური როლის მიმართ, რომელიც განაპირობებს გამოხატული ანემიის განვითარებას და გულის და თირკმელების ნეგატიური ურთიერთქმედების მანკიერი წრის შექმნას ^{99 100}.

EPO-ს დანიშნა გულის ქრონიკული უკმარისობით, თირკმელების ქრონიკული დაავადებით და ანემიით დაავადებულ პაციენტებში, აუმჯობესებს გულის ფუნქციას, იწვევს მარცხენა პარკუჭის ზომის და BNP-ს დონის შემცირებას ^{101 102}. რკინის პრეპარატების ინტრავენურმა ინფუზიამ ასევე შესაძლებელია ხელი შეუწყოს ერთროპოეტინის პროცესის დარეგულირებას ^{103 104 105}.

კარდიო-რენული სინდრომის ამ ტიპის დროს, გულის უკმარისობის ბიომარკერების, GFR-ის და პაციენტის “ფლუიდ სტატუსის” (Fluid status) განსაზღვრა წარმოადგენს ადეკვატური მართვის ქვაკუთხედს ^{106 107 108 109}. უფრო სპეციფიური ბიომარკერების გამოყენება, როგორებიცაა ნეიტროფილურ უელატინაზასთან ასოცირებული ლიპოკალინი (NGAL), თირკმელების დაზიანების მოლეკულა 1 (KIM-1) და კოპეპტინი (CT-proAVP) შესაძლოა სასარგებლო იყოს

ორგანოთა ქსოვილების მწვავე იშემიური ან ტოქსიური დაზიანების გამოვლენის თვალსაზრისით ^{110 111}. მეორე მხრივ, ფიბროზის ბიომარკერების განსაზღვრა (active matrix metalloproteinase 2, active matrix metalloproteinase 9, total tissue inhibitor of metalloproteinase 1) შესაძლოა დაგვეხმაროს ორგანოთა ქრონიკული დაზიანების პროგრესირების შეფასებაში ^{112 113}.

1.1.3. III ტიპის კარდიო-რენული სინდრომი

III ტიპის კარდიო-რენული სინდრომი, ანუ მწვავე რენო-კარდიული სინდრომი, ხასიათდება თირკმელების ფუნქციის პირველადი მწვავე გაუარესებით (მაგალითად, თირკმელების მწვავე დაზიანება, იშემია, გლომერულონეფრიტი), რაც თავის მხრივ იწვევს, ან ხელს უწყობს გულის მწვავე დაზიანებას და/ან დისფუნქციას (მაგალითად, გულის უკმარისობა, არითმია, იშემია) ¹¹⁴.

თირკმელების მწვავე დაზიანება გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე გავლენას ახდენს სხვადასხვა გზით. კერძოდ, ოლიგურიას შეუძლია გამოიწვიოს მოცულობითი გადატვირთვა, რაც თავის მხრივ ხელს უწყობს ფილტვების შეშუპების და მიოკარდიული დისფუნქციის განვითარებას ¹¹⁵. ასეთ სიტუაციაში, ოპტიმალური ჰიდრატაციული სტატუსის მიღწევის მიზნით შესაძლოა საჭირო გახდეს თირკმელების ჩანაცვლებითი თერაპია ^{116 117}. დიალიზის შედეგად განვითარებული სითხის და ელექტროლიტების დონის მკვეთრი ცვლილება შესაძლოა გახდეს კარდიოვასკულური არასტაბილურობის მიზეზი, რაც გამოიხატება ჰიპოტენზიის, არითმიების და მიოკარდიუმის იშემიის განვითარებით ^{118 119}. თირკმელების ჩანაცვლებითი თერაპიის უწვეტი მეთოდები (დიალიზი ან ფილტრაცია - Continuous renal replacement therapies (CRRTs)), რომლებსაც მინიმუმადე დაჰყავს ასეთი კარდიოვასკულური გართულებები, მიხნეულია უფრო უსაფრთხოდ და ლოგიკურად ასეთ სიტუაციაში ^{120 121 122}.

1.14. IV ტიპის კარდიო-რენული სინდრომი

IV ტიპის კარდიო-რენული სინდრომი, ანუ ქრონიკული რენო-კარდიული სინდრომი, ხასიათდება თირკმელების პირველადი ქრონიკული დაავადებით (მაგალითად, ქრონიკული გლომერულოპათია), რაც ხელს უწყობს გულის ფუნქციის გაუარესებას, პარკუჭების ჰიპერტროფიის და დიასტოლური დისფუნქციის განვითარებას, და/ან კარდიოვასკულური გართულებების რისკის ზრდას¹²³. ასეთ სიტუაციაში, ხშირად აღინიშნება მუდმივი მოცულობითი გადატვირთვა და დიურეტიკების გამოყენების ხანგრძლივი ანამნეზი¹²⁴. BNP-ის მატება ხშირად მუდმივ ხასიათს ატარებს და ამიტომ, განსხვავება „სველ“ და „მშრალ“ კომპონენტებს შორის გადამწყვეტ როლს თამაშობს გულის უკმარისობის დიაგნოსტიკის და კლასიფიცირების თვალსაზრისით¹⁴²¹.

თირკმელების ეროვნული ფონდი (NKF) განსაზღვრავს თირკმელების ქრონიკული დაავადების 5 სტადიას, რაც ეფუძნება თირკმელების დაზიანების სიმძიმის და გორგლოვანი ფილტრაციის სიჩქარის კომბინაციას. თირკმელების ქრონიკული დაავადება განისაზღვრება, როგორც თირკმელების მუდმივი დაზიანება (დადასტურებული ბიოფსიით ან თირკმელების დაზიანების ბიომარკერებით) და/ან გორგლოვანი ფილტრაციის სიჩქარის შემცირებით $< 60 \text{მლ/წთ } 1,72^{\text{მ}^2}$ 3 თვეზე მეტი ხნით¹²⁵. მიჩნეულია, რომ თირკმელების ფუნქციის გაუარესება ამ დონემდე ან კიდევ უფრო დაბლა, ასახავს თირკმელების ნორმალური ფუნქციის დაქვეითებას 1/2-ით ან მეტად, რაც შესაძლოა უკავშირდებოდეს გართულებების განვითარებას, როგორებიცაა გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები და სხვ.¹²⁶.

თირკმელების ქრონიკული დაავადება არის გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების განვითარების მნიშვნელოვანი რისკ-ფაქტორი: თირკმელების ქრონიკული დაავადებით შეპყრობილ პირებს აქვთ კარდიული სიკვდილობის 10 და 20-ჯერ მეტი რისკი, ასაკით და სქესით შესაბამის საკონტროლო ჯგუფებთან შედარებით თირკმელების ქრონიკული დაავადების გარეშე¹²⁷.

1.1.5. V ტიპის კარდიო-რენული სინდრომი

V ტიპის კარდიო-რენული სინდრომი, ანუ მეორადი კარდიო-რენული სინდრომი, ხასიათდება თირკმელების და გულის კომბინირებული დისფუნქციით, გამოწვეული მწვავე ან ქრონიკული დაავადებებით^{128 129}. მთელ რიგ მწვავე და ქრონიკულ დაავადებებს შეუძლიათ გამოიწვიონ ორივე ორგანოთა სისტემის ერთდროული დაზიანება, სადაც ერთის დაზიანება გავლენას ახდენს მეორეზე და პირიქით¹³⁰. მწვავე დაავადებათაგან, ორივე ორგანოთა სისტემის დისფუნქციის განვითარების ყველაზე ხშირი და საყურადღებო მიზეზი არის მძიმე სეფსისი. ქრონიკულ დაავადებათაგან კი, შაქრიანი დიაბეტი წარმოადგენს გულის და თირკმელების კომბინირებული დისფუნქციის ყველაზე ხშირ მიზეზს^{20 22}.

კარდიო-რენული სინდრომის ყველა ზემოთხაზოვლილი ტიპის დროს, კარდიული და რენული ბიომარკერების განსაზღვრა საშუალებას აძლევს კლინიცისტ ექიმებს დასვან კარდიო-რენული სინდრომის დიაგნოზი და დაიწყო ადრეული და გარკვეულწილად, უფრო ეფექტური მკურნალობა¹³¹. კრეატინინის და ღიურეზის მონაცემებზე დაყრდნობით თირკმელების მწვავე დაზიანების (AKI) დიაგნოსტიკა და მისი სიმძიმის შეფასება კლინიკურ პრაქტიკაში დღეისათვის სირთულეს არ წარმოადგენს¹³². თირკმელების ქრონიკული დაავადების (CKD) ან თირკმელების ფუნქციის დარღვევის შეფასება ხდება გლომერული ფილტრაციის სიჩქარის (GFR) და შრატის კრეატინინის დონის მიხედვით. ორივე შემთხვევაში, ორგანოთა დაზიანების ადრეული დიაგნოსტიკა და პროგრესირების ზედმიწევნითი შეფასება გაადვილებულია სპეციფიური ბიომარკერების განსაზღვრით, თუ უზრუნველყოფილია მათი ხელმისაწვდომობა¹³³. ეს ბიომარკერები გვიჩვენებს თირკმელების დაზიანებას მანამ, სანამ ის გამოვლინდება გორგლოვანი ფილტრაციის სიჩქარის შემცირებით. BNP არის გულის უკმარისობის ყველაზე ღირებული და ამავე დროს ხელმისაწვდომი ბიომარკერი, ხოლო NGAL-ის განსაზღვრა კი ინფორმატიულია თირკმელების მწვავე დაზიანების დროს^{134 135}. გულის უკმარისობის შემთხვევაში, ჩამოყალიბებულია კრიტერიუმები და ალგორითმები გულის უკმარისობის დიაგნოსტიკისათვის, რაც ეფუძნება

როგორც ანამნეზის და ფიზიკური გასინჯვის მონაცემებს, ასევე ინსტრუმენტული და ლაბორატორიული კვლევების შედეგებს¹³⁶. ამ შემთხვევაშიც ხელმისაწვდომია ბიომარკერების განსაზღვრა, გულის კუნთის იშემიის გამოვლენის და გულის უკმარისობის ხარისხის შეფასების მიზნით¹³⁷.

1.1.6. მკურნალობა

თირკმელების დისფუნქციით და მოცულობითი გადატვირთვით დამძიმებული და შარდმდენების მიმართ რეფრაქტორული გულის უკმარისობის მქონე პაციენტების მართვა მეტად რთული პროცესია. ეფექტური, მტკიცებულებებზე დაფუძნებული თერაპიული მიდგომები არ არსებობს. პოტენციურ სარგებელს და ზიანს შორის კომპრომისის მოსაძებნად ექიმები ხშირად იღებენ გადაწყვეტილებებს, რომლებიც შესაძლოა ურთიერთგამორიცხავდაც კი მოგვეჩვენოს. ასეთ სიტუაციაში მკურნალობის პროცესი ხშირად რთულდება სტანდარტული მკურნალობის (შარდმდენები და ინოტროპები) მიმართ რეზისტენტობის განვითარებით, რაც არაკეთილსაიმედო პროგნოზს განაპირობებს^{138 139 140}.

იმ მრავალ დარღვევათა შორის, რომლებიც კარდიო-რენული სინდრომის დროს აღინიშნება, სითხით გადატვირთვა წარმოადგენს მთავარ კლინიკურ პრობლემას, რომელიც საჭიროებს ზუსტ შეფასებას და მკურნალობას^{141 142}. ჭარბი ჰიდრატაცია, ჰორმონალური დარღვევებით გამოწვეულ ელექტროლიტურ დისბალანსთან (მაგალითად, ჰიპონატრემია) ერთად, წარმოადგენს უმნიშვნელოვანეს კლინიკურ მდგომარეობას, რომელიც საჭიროებს დროულ დიაგნოსტიკას და კორექციას^{143 144}. ვაზოპრესინის ჭარბი, არა-ოსმოსური გამოყოფა არის ჰიპონატრემიის განვითარების მთავარი ეტიოლოგიური ფაქტორი გულის უკმარისობის დროს^{145 146 147}. I ტიპის კარდიო-რენულ სინდრომზე საუბრისას ნახსენები იყო ვაზოპრესინის V2 რეცეპტორების ანტაგონისტები, ე.წ. ვაპტანები, რომლებიც აუმჯობესებენ პლაზმის ნატრიუმის კონცენტრაციას და ზრდიან შარდის გამოყოფას, თუმცა, ისინი არ აჩვენებენ სარგებელს ჰოსპიტალიზაციის და სიკვდილობის შემცირების თვალსაზრისით გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში^{148 149}.

შეგუბებითი მოვლენების არსებობისას მკურნალობის პროცესში წამყვანი როლი მარყუჟოვანი შარდმდენებს ენიჭებათ. დიურეზის გაძლიერებით შესაძლებელია არა მხოლოდ მოცულობითი გადატვირთვის, არამედ გულის პარკუჭების დილატაციის შემცირება და მიოკარდიუმის ფუნქციის გაუმჯობესება მიოკარდიუმის კედლებზე სტრესის, ენდო-მიოკარდიული იშემიის და ფუნქციური მიტრალური რეგურგიტაციის შემცირების ხარჯზე. ასევე, მარყუჟოვანი შარდმდენების გამოყენებისას მოსალოდნელია თირკმელების ფუნქციის თანდათანობითი გაუმჯობესება ნეიროჰორმონალურ აქტივაციაზე გავლენის შედეგად ¹⁵⁰. მკურნალობას ხშირად ამატებენ თიაზიდურ დიურეტიკებსაც, მაგალითად მეტოლაზონს, თუმცა ამ დროს მატულობს აზოტემიის და ელექტროლიტური დარღვევების განვითარების რისკი ¹⁵¹.

ინოტროპების გამოყენება შეზღუდულია ისეთი პოტენციური გვერდითი ეფექტების განვითარების გამო, როგორებიცაა ჰემოდინამიკური დარღვევები და არითმიები ¹⁵². აგრეთვე, რანდომიზებული და რეტროსპექტიული კვლევებით გამოვლენილია მკაფიო ასოციაცია ინოტროპების გამოყენებასა და ავადობის და სიკვდილობის გაზრდილ მაჩვენებლებთან ^{153 154 155}. შარდმდენების ადექვატური დოზებით მკურნალობისას არასაკმარისი ეფექტის მიღებისას შესაძლოა ინოტროპული აგენტების (დოპამინი, დობუტამინი, ფოსფოდისტერაზას ინჰიბიტორები და ლევოსიმენდანი) მცირე დოზებით დამატება დიურეზის გაუმჯობესების მიზნით, მხოლოდ ხანმოკლე ეფექტის მისაღებად. როგორც უკვე აღინიშნა, მთელი რიგი კვლევები ადასტურებს, რომ კარდიო-რენული სინდრომის დროს გულის წუთმოცულობის გაზრდა არ უკავშირდება თირკმელების ფუნქციის გაუმჯობესებას ¹⁵⁶. დოპამინის მცირე, ანუ “თირკმლის დოზით” (2–4 მკგ/კგ/წთ) გამოყენება მიღებულია თირკმელების მწვავე დაზიანების პრევენციის ან მკურნალობის მიზნით. ამ დოზებით ინფუზიისას დოპამინი ააქტიურებს A1 რეცეპტორებს, რაც იწვევს რენული არტერიების დილატაციას და თირკმელების სისხლმომარაგების გაზრდას. უფრო მაღალი დოზებით ინფუზიისას დოპამინი ააქტიურებს $\beta 1$ და $\beta 2$ ადრენერგულ რეცეპტორებს, რაც იწვევს გულის წუთმოცულობის გაზრდას. შესაბამისად, დოპამინით მკურნალობისას გადამწყვეტი მნიშვნელობა მის ზუსტ დოზირებას ენიჭება, რაც ხშირად არ არის ადვილი

ამოცანა – რთულია იმ ოპტიმალური დოზის განსაზღვრა, რაც იწვევს თირკმელების სისხლმომარაგების მაქსიმალურად გაზრდას ^{157 158}.

მწვავე დეკომპენსირებული გულის უკმარისობით ჰოსპიტალიზირებულ პაციენტებში ხშირად ნიშნავენ ვაზოდილატატორებს (ნიტროგლიცერინი, ნატრიუმის ნიტროპრუსიდი, ნეზირიტიდი) თირკმელების სისხლმომარაგების გაზრდის მიზნით. თუმცა, მიუხედავად გულის წუთმცულობის ზრდისა, მათ ძალზედ მცირე ეფექტი აქვთ RBF-ს მატებაზე ^{159 160 161}.

მიჩნეულია, რომ ადენოზინი არის WRF-ის დიურეტიკების მიმართ რეზისტენტობის მნიშვნელოვანი ინტრა-რენული მედიატორი. ადენოზინ-ტრიფოსფატის ჰიდროლიზის შედეგად ექსტრაცელულარულ სივრცეში გამოიყოფა თავისუფალი ადენოზინი, რომელიც მოქმედებს A1 რეცეპტორებზე და იწვევს აფერენტული არტერიოლების კონსტრიქციას, რაც თავის მხრივ იწვევს RBF-ს და GFR-ის შემცირებას და რენინის გამოყოფის სტიმულირებას. ამასთან ერთად, A1 რეცეპტორების აქტივაცია აძლიერებს ნატრიუმის რეაბსორბციას პროქსიმალურ და დისტალურ მილაკებში, რაც იწვევს ნატრიუმის და სითხის შეკავებას ¹⁶².

ადენოზინის A1 რეცეპტორების ანტაგონისტ როლოფილინზე (Rolofylline) ჩატარებულმა მცირე კვლევამ აჩვენა, რომ გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში მისი გამოყენება უკავშირდებოდა დიურეზის და GFR-ის ზრდას ^{163 164}. თუმცა, უფრო დიდმა, 2033 პაციენტზე ჩატარებულმა კვლევამ არ დაადასტურა მისი უპირატესობა პლაცებოსთან შედარებით ¹⁶⁵.

ულტრაფილტრაცია არის მკურნალობის მეთოდი, რომელიც გამოიყენება მოცულობითი გადატვირთვის დროს ორგანიზმიდან ჭარბი სითხის მოცილების მიზნით. ყველაზე პრაქტიკულად მიიჩნევა ვენო-ვენოზური ულტრაფილტრაცია, როდესაც ვენური სისხლი გაივლის ექსტრაკორპორალური ფილტრაციის აპარატში. ულტრაფილტრაციას შეუძლია სისხლიდან სითხის მოცილება იმ სიჩქარით, რა სიჩქარითაც სითხე ქსოვილებიდან სისხლში გადადის. თუმცა, ზედმეტად აგრესიულმა ულტრაფილტრაციამ შესაძლოა გამოიწვიოს ჰეოდინამიკური არასტაბილურობა და თირკმელების ფუნქციის გაუარესება ^{166 167}.

დიურეტიკების გამოყენებასთან შედარებით ულტრაფილტრაციის უპირატესობებია ¹⁶⁸:

- სითხის სწრაფად მოცილება და სიმპტომების სწრაფი გაუმჯობესება;
- იგივე მოცულობის სითხის მოცილებასთან ერთად მეტი ნატრიუმის გამოყოფა;
- ელექტროლიტური დისბალანსის განვითარების ნაკლები რისკი (მაგალითად, ჰიპოკალემია);
- ნეიროჰორმონალური აქტივაციის არარსებობა;
- დიურეტიკების მიმართ მგრძობელობის პოტენციური აღდგენა;
- ჰოსპიტალიზაციის ხანგრძლივობის და რე-ჰოსპიტალიზაციის შემთხვევების შემცირება;
- თირკმელების ფუნქციის მზარდი გაუარესების თავიდან აცილება.

12. გულის უკმარისობა

გულის უკმარისობა (HF) არის კომპლექსური კლინიკური სინდრომი, რომელსაც იწვევს სისხლის პარკუჭოვანი შეესების ან განდევნის როგორც სტრუქტურული, ასევე ფუნქციური დარღვევა. გულის უკმარისობის ძირითადი გამოვლინება არის ქოშინი და დაღლილობის შეგრძნება, რაც უკავშირდება დატვირთვის მიმართ ტოლერანტობის შემცირებას და სითხის შეკავებას, რამაც თავის მხრივ შესაძლოა მიგვიყვანოს შეგუბებით მოვლენებამდე ფილტვებში და/ან მუცლის ღრუში და/ან პერიფერიულ შეშუპებამდე ^{169 170}.

ზოგიერთ პაციენტს აღენიშნება დატვირთვის მიმართ ტოლერანტობის დარღვევა გამოსატული შეგუბებითი მოვლენების გარეშე, მაშინ როდესაც სხვა პაციენტებს აღენიშნებათ შეგუბების, ქოშინის და დაღლილობის მკვეთრად გამოსატული სიმპტომატიკა ¹⁷¹. იმ შემთხვევებში, როდესაც მოცულობითი გადატვირთვის ნიშნები გამოსატული არ არის, უმჯობესია გამოყენებულ იქნეს ტერმინი გულის უკმარისობა, ნაცვლად გულის შეგუბებითი უკმარისობისა (CHF) ¹⁷². არ არსებობს გულის უკმარისობის ერთი დიაგნოსტიკური ტესტი, რადგან მეტწილად HF არის

კლინიკური დიაგნოზი, რომელიც ეფუძნება ანამნეზის და ფიზიკური გასინჯვის შედეგებს ¹⁷³.

გულის უკმარისობის კლინიკური სინდრომი შესაძლოა განვითარდეს პერიკარდიუმის, მიოკარდიუმის, ენდოკარდიუმის, გულის სარქველების, მაგისტრალური სისხლძარღვების დაზიანების და მეტაბოლური დარღვევების შედეგად, თუმცა, HF-ს მქონე პაციენტების უმეტესობას აღენიშნება მარცხენა პარკუჭის მიოკარდიული დისფუნქცია ¹⁷⁴. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ HF არ არის კარდიომიოპათიის ან მარცხენა პარკუჭის დისფუნქციის სინონიმი. ეს უკანასკნელნი ასახავენ იმ სტრუქტურულ თუ ფუნქციურ დარღვევებს, რომლებიც შესაძლოა გულის უკმარისობის განვითარების მიზეზი გახდეს ^{175 176}.

ამერიკის კარდიოლოგთა კოლეჯის ფონდის და ამერიკის გულის ასოციაციის (ACCF/AHA) 2013 წლის გულის უკმარისობის მართვის გაიდლაინი განსაზღვრავს გულის უკმარისობას შენარჩუნებული განდევნის ფრაქციით (HFPEF) და გულის უკმარისობას დაქვეითებული განდევნის ფრაქციით (HFREF) ¹⁷⁷:

კლასიფიკაცია	EF (%)	განმარტება
I. გულის უკმარისობა დაქვეითებული განდევნის ფრაქციით (HFREF)	≤40	ასევე უწოდებენ სისტოლურ გულის უკმარისობას. რანდომიზირებული კონტროლირებული კვლევები ძირითადად მოიცავს პაციენტებს (HFREF)-ით და ეფექტური თერაპია დღეისთვის მეტწილად ხელმისაწვდომია ამ კატეგორიისთვის
II. გულის უკმარისობა შენარჩუნებული განდევნის ფრაქციით (HFPEF)	≥50	ასევე უწოდებენ დიასტოლურ გულის უკმარისობას ¹⁷⁸ . HFPEF-ს განსაზღვრისთვის შემუშავებულია რამოდენიმე სხვადასხვა კრიტერიუმი. დიაგნოსტიკა არ არის მარტივი, რადგან საჭიროებს იმ არაკარდიული მიზეზების გამორიცხვას, რომლებიც ასევე შესაძლოა იწვევდნენ გულის უკმარისობის მსგავს სიმპტომებს. ამ დროისთვის, ეფექტური მკურნალობა არ არის განსაზღვრული
a. HFPEF, მოსაზღვრე	41-დან	ეს პაციენტები თავსდებიან მოსაზღვრე,

	49-მდე	ანუ გარდამავალ კატეგორიაში. მათი დაავადების მიმდინარეობა, მკურნალობის სქემები და გამოსავალი მსგავსია პაციენტებისა HFPEF-ით.
b. HFPEF, გაუმჯობესებული	>40	ამ კატეგორიის პაციენტებს წარსულში ჰქონდათ HFREF. კლინიკური მიმდინარეობა შესაძლოა განსხვავდებოდეს როგორც HFREF-ს, ასევე HFPEF-ს პერსისტირებადი ფორმებისგან. დამატებითი კვლევებია საჭირო ამ კატეგორიის პაციენტების უკეთესად კლასიფიცირების მიზნით

ცხრილი 1. HFREF და HFPEF დეფინიცია ACCF/AHA მიხედვით

როგორც ამერიკის კარდიოლოგთა კოლეჯის ფონდის და ამერიკის გულის ასოციაციის (ACCF/AHA) გულის უკმარისობის სტადიები, ასევე ნიუ-იორკის გულის ასოციაციის (NYHA) ფუნქციური კლასები, მოიცავენ მრავალმხრივ და სასარგებლო ინფორმაციას გულის უკმარისობის არსებობის და მისი სიმძიმის შესახებ. ACCF/AHA-ს HF სტადიები უფრო ფოკუსირებულია დაავადების განვითარებასა და პროგრესირებაზე და შესაძლოა გამოყენებულ იქნეს პიროვნებების და პოპულაციის დახასიათებისათვის, მაშინ, როდესაც NYHA-ს ფუნქციური კლასები ფოკუსირებულია ფიზიკური აქტივობის შესაძლებლობასა და დაავადების სიმპტომურ სტატუსზე ¹⁷⁹:

ACCF/AHA-ს მიერ განსაზღვრული გულის უკმარისობის სტადიები ¹⁸⁰	NYHA-ს მიერ განსაზღვრული ფუნქციური კლასები ¹⁸¹
A გულის უკმარისობის განვითარების მაღალი რისკი. გულის სტრუქტურული დაავადება ან HF სიმპტომები არ აღინიშნება	არცერთი
B გულის სტრუქტურული დაავადება,	I ფიზიკური აქტივობის

HF-ის ნიშნები ან სიმპტომები არ აღინიშნება		შეზღუდვა არ აღინიშნება. ჩვეულებრივი ფიზიკური დატვირთვა არ იწვევს HF სიმპტომების აღმოცენებას
C გულის სტრუქტურული დაავადება, აღინიშნებოდა ან აღინიშნება HF-სიმპტომები	I	ფიზიკური აქტივობის შეზღუდვა არ აღინიშნება. ჩვეულებრივი ფიზიკური დატვირთვა არ იწვევს HF სიმპტომების აღმოცენებას
	II	აღინიშნება ფიზიკური აქტივობის მცირედით შეზღუდვა. კომფორტულად გრძნობს თავს მოსვენების მდგომარეობაში, თუმცა, ჩვეულებრივი ფიზიკური დატვირთვა იწვევს HF სიმპტომების აღმოცენებას
	III	აღინიშნება ფიზიკური აქტივობის გამოსატული შეზღუდვა. კომფორტულად გრძნობს თავს მოსვენების მდგომარეობაში, თუმცა, ჩვეულებრივზე ნაკლები ფიზიკური დატვირთვაც კი იწვევს HF სიმპტომების აღმოცენებას
	IV	ნებისმიერი ფიზიკური აქტივობა იწვევს HF სიმპტომების აღმოცენებას ან HF სიმპტომები აღინიშნება მოსვენების მდგომარეობაში
D რეფრაქტორული HF, რომელიც საჭიროებს სპეციალიზირებულ ინტერვენციებს	IV	ნებისმიერი ფიზიკური აქტივობა იწვევს HF სიმპტომების აღმოცენებას ან HF სიმპტომები აღინიშნება მოსვენების მდგომარეობაში

ცხრილი 2. ACCF/AHA სტადიების და NYHA-ს მიერ განსაზღვრული ფუნქციური კლასების შედარება 182

თერაპიული ინტერვენციები თითოეულ სტადიაზე მიმართულია ცხოვრების წესის მოდიფიცირებაზე (სტადია A), გულის სტრუქტურული დაავადებების მკურნალობაზე (სტადია B), მორბილობისა და სიკვდილობის შემცირებაზე (სტადია C და D) ¹⁸³. NYHA-ს ფუნქციური კლასიფიკაცია წარმოადგენს სიკვდილობის დამოუკიდებელ პროგნოსტორს. ეს კლასიფიკაცია ფართოდ გამოიყენება კლინიკურ პრაქტიკაში და სამეცნიერო კვლევებში, ისევე, როგორც პაციენტების სხვადასხვა მკურნალობის სქემებში ჩართვის განსაზღვრის მიზნით ^{184 185}.

კლინიკურ პრაქტიკაში ასევე გამოიყენება გულის შეგუბებითი უკმარისობის (CHF) ფრამინგამის კრიტერიუმები (Framingham Criteria) ¹⁸⁶. CHF-ს დიაგნოზი ისმევა იმ შემთხვევაში, თუ სახეზეა ორი ძირითადი კრიტერიუმი ან 1 ძირითადი და 2 მცირე კრიტერიუმი:

ძირითადი კრიტერიუმები

- პაროქსიზმული ღამის ქოშინი
- კისრის ვენების დაჭიმულობა
- სველი ხიხინი
- კარდიომეგალია (რადიოლოგიურად დადასტურებული)
- ფილტვების მწვავე შეშუპება
- გაზრდილი CVP (>16 სმ H₂O მარჯვენა წინაგულში)
- S3 გალოპი
- ჰეპატო-იუგულარული რეფლუქსი
- წონაში კლება >4.5 kg 5 დღეში მკურნალობის ფონზე

მცირე კრიტერიუმები

- ბილატერალური შეშუპება კოჭების არეში
- ღამის ხველა
- ქოშინი ჩვეულებრივ ფიზიკურ დატვირთვაზე
- ჰეპატომეგალია
- სითხის დაგროვება პლევრის ღრუში

- სასიცოცხლო ტევადობის შემცირება ბოლოს დაფიქსირებული მაქსიმუმის მესამედზე მეტად
- ტაქიკარდია >120 დარტყმა/წთ

მცირე კრიტერიუმების გამოყენება ნებადართულია მხოლოდ მაშინ, თუ ისინი არ არის გამოწვეული სხვა სამედიცინო მდგომარეობით (მაგალითად, ფილტვისმიერი ჰიპერტენზიით, ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადებით, ციროზით, ასციტით, ან ნეფროზული სინდრომით) ¹⁸⁷.

ფრამინგამის გულის კვლევის (The Framingham Heart Study criteria) კრიტერიუმები ხასიათდება გულის შეგუბებითი უკმარისობის დიაგნოსტიკის 100%-იანი მგრძობელობით და 78%-იანი სპეციფიურობით ^{188 189}.

გულის უკმარისობის დეფინიცია ევროპის კარდიოლოგთა საზოგადოების მიერ (ESC) შემდგენიარად არის წარმოდგენილი (I და II კრიტერიუმის დაკმაყოფილება აუცილებელია) ^{190 191}:

- I. გულის უკმარისობის სიმპტომები (დატვირთვის ან მოსვენების დროს) და
- II. გულის კუნთის დისფუნქციის (სისტოლური ან დიასტოლური) ობიექტური დადასტურება (უმჯობესია ექოკარდიოგრაფიით) მოსვენებაში და დატვირთვის ფონზე, როდესაც დიაგნოზი საეჭვოა და
- III. ადეკვატური პასუხი გულის უკმარისობის წინააღმდეგ მიმართულ მეურნალობაზე

გულის უკმარისობის მეურნალობის მიზნები ევროპის კარდიოლოგთა საზოგადოების მიერ შემდგენიარად არის განსაზღვრული ¹⁵²:

- I. პრევენცია
 - a) პრევენცია და კონტროლი იმ დაავადებებისა, რომელთაც მიყვავართ გულის კუნთის დისფუნქციამდე და გულის უკმარისობის განვითარებამდე;

b) გულის კუნთის დისფუნქციის შემთხვევაში დაავადების პროგრესირების პრევენცია;

II. ავადობის შემცირება და ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესება;

III. სიკვდილიანობის შემცირება, სიცოცხლის გახანგრძლივება.

საქართველოში გულის უკმარისობის სიმძიმის შეფასებისათვის ძირითადად გამოიყენება NYHA-ს კლასიფიკაცია, ხოლო დიაგნოსტიკებისთვის გამოიყენება ევროპის კარდიოლოგთა საზოგადოების კრიტერიუმები. აღნიშნულის მიზეზი მეტწილად ალბათ არის ის, რომ საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის მინისტრის ბრძანებით დამტკიცებული კლინიკური პრაქტიკის ეროვნული რეკომენდაცია (გაიდლაინი) „გულის ქრონიკული უკმარისობის დიაგნოსტიკა და მართვა“ ეფუძნება როგორც NYHA-ს, ასევე ESC გაიდლაინებს¹⁹². წარმოდგენილ კვლევაშიც გამოყენებულია NYHA-ს კლასიფიკაცია (იხ.: დანართი 1).

როგორც უკვე აღინიშნა, გულის უკმარისობის დროს ადგილი აქვს სიმპატიკური ნერვული სისტემის აქტივაციას და ვაზოკოსტრიქორების და ნატრიუმის შემაკავებელი ნეიროჰორმონების (ანგიოტენზინი II, ნორეპინეფრინი, ენდოთელინი-1 და არგინინ ვაზოპრესინი) ჭარბად გამოყოფას¹⁹³. ეს ნეიროჰორმონალური სისტემები თამაშობენ ცენტრალურ როლს როგორც გულის უკმარისობის პათოფიზიოლოგიაში, ასევე თირკმელების ფუნქციის მრავალი ასპექტის რეგულირებაში. ამგვარად, გულის უკმარისობის დროს ჭარბი ნეიროჰორმონალური აქტივაცია ითვლება კარდიო-რენული სინდრომის ერთ-ერთ მთავარ მედიატორად, თუმცა, ეს კავშირი მკაფიოდ გენსაზღვრული ჯერჯერობით არ არის¹⁹⁴.

მედიატორი	რენული ეფექტი	წყარო
ანგიოტენზინი II	აფერენტული და ეფერენტული არტერიოლების კონსტრიქცია;	195
ენდოთელინი-1	აფერენტული და ეფერენტული არტერიოლების	196 197

	კონსტრუქცია, რაც განაპირობებს რენული სისხლძომარაგების და გორგლოვანი ფილტრაციის სიჩქარის შემცირებას;	
ადენოზინი	აფერენტული არტერიოლების კონსტრუქცია; ეფერენტული არტერიოლების დილატაცია; რენული სისხლძომარაგების და გორგლოვანი ფილტრაციის სიჩქარის შემცირება; რენინის სეკრეციის დათრგუნვა; ტუბულო-გლომერულური უკუკავშირის აქტივაცია;	198
სიმპათიკური ნერვული სისტემა	ეფერენტული არტერიოლების კონსტრუქცია; რენული სისხლძომარაგების შემცირება; რენინის გამოყოფის გაზრდა იუქსტრა-გლომერულურ აპარატში არსებული β-რეცეპტორების მეშვეობით;	199
ნატრიურული პეპტიდები	აფერენტული არტერიოლების დილატაციის სტიმულაცია და ეფერენტული არტერიოლების კონსტრუქცია, რაც იწვევს გორგლოვანი ფილტრაციის ზრდას; რენინის სეკრეციის დათრგუნვა;	200 201

ცხრილი 3. ნეიროჰორმონალური სისტემების აქტივაციის ზეგავლენა თირკმელების ჰემოდინამიკაზე გულის უკმარისობის დროს ²⁰².

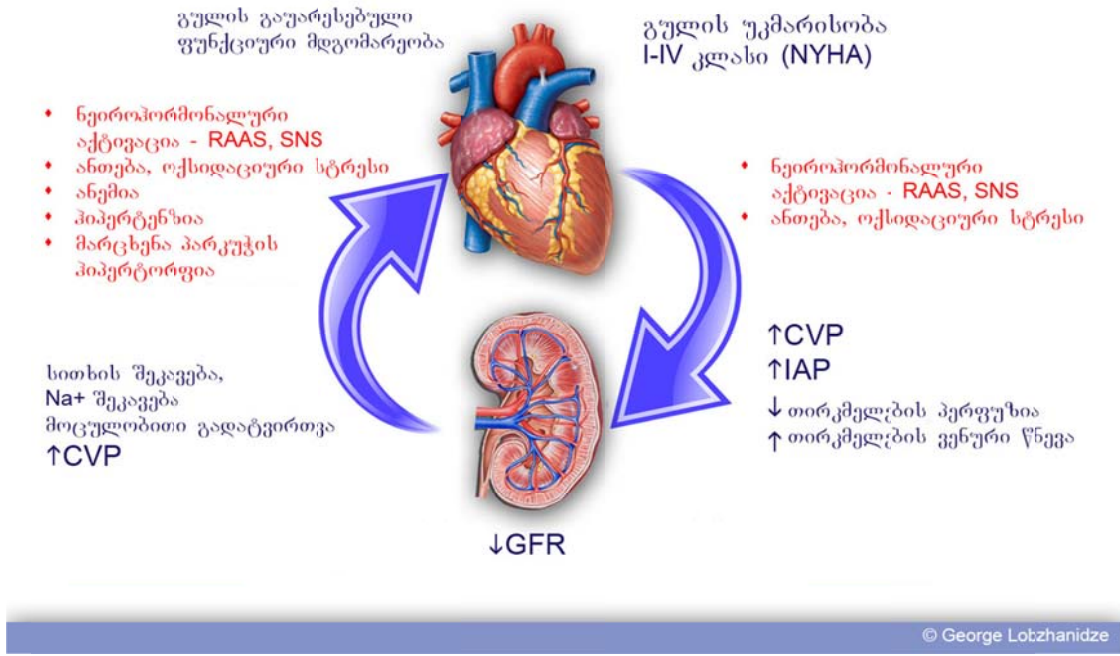
1.3. თირკმელების დაზიანების მექანიზმი

GFR-ის შემცირების პათოფიზიოლოგია HF-ის დროს კომპლექსურია და მოიცავს რამოდენიმე ძირითად ფაქტორს: მიოკარდიუმის სისტოლური და დიასტოლური

ფუნქციის დარღვევას შეუძლია გამოიწვიოს ჰემოდინამიკური დარღვევები, როგორებიცაა შემცირებული დარტყმითი მოცულობა და წუთმოცულობა, არასრული არტერიული ავსება, გაზრდილი წინაგულოვანი წნევა და ვენური შეგუბება²⁴. ეს ჰემოდინამიკური დარღვევები ბიძგს აძლევს მთელ რიგ კომპენსატორულ ნეიროჰორმონალურ ადაპტაციებს, როგორებიცაა სიმპათიკური ნერვული სისტემის (SNS) და რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემის (RAAS) აქტივაცია, სხვადასხვა უჯრედული პროცესები (ოქსიდაციური დაზიანება და ენდოთელური დისფუნქცია), რასაც საბოლოოდ მიყვავართ აპოფტოზამდე და რენულ ფიბროზამდე^{1 5 25-29}. რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემის და სხვა ნეიროჰორმონალური სისტემების ეფექტი ვრცელდება არა მხოლოდ სისტემურ ფუნქციებზე, არამედ იმ ინტრა-რენულ კომპონენტებზეც, რომლებიც განაპირობებს თირკმელების ფუნქციის მოდულირებას.

ბოლო წლების განმავლობაში შემუშავდა გულის და თირკმელების დაზიანების ახალი ბიომარკერები, როგორებიცაა: ცისტატინი C, NGAL, KIM-1 (თირკმლის დაზიანების მოლეკულა 1), NAG (N-აცეტილ-β-(D) გლუკოზამინიდაზა), IL-1 8 (ინტერლეიკინი-18), L-FABP (ღვიძლის ცხიმოვანი მჟავების შემაკავშირებელი ცილა), CI (კატალიზური რკინა)^{30 203}. მოსალოდნელია, რომ ამ ბიომარკერების გამოყენება გააადვილებს CRS-ს ადრეულ დიაგნოსტიკას და მისი ტიპების განსაზღვრას³¹. სამწუხაროდ, აღნიშნული ბიომარკერების გამოყენება ჯერჯერობით არ არის ფართოდ ხელმისაწვდომი²⁰⁴.

კარდიო-რენული სინდრომი



სურათი 1. თირკმელების და გულის ურთიერთკავშირი კარდიო-რენული სინდრომის დროს

HF-ს დროს CKD ხშირია და უკავშირდება გაზრდილ სიკვდილობის მაჩვენებელს³². თუმცა, არ არის ნათელი CKD-ს გავლენა სიკვდილობაზე დამოკიდებულია თუ არა მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციაზე (LVEF). I ტიპის კარდიო-რენული სინდრომის მექანიზმის ჩამოყალიბება აგრეთვე გართულებულია მთელი რიგი მულტიფაქტორული დაავადებების გამო, რომლებიც ხშირად თან ახლავს გულის უკმარისობას³³. ბოლო დროის გამოკვლევები აჩვენებს, რომ გულის პირველადი და თირკმელების მეორადი დისფუნქციის მქონე პაციენტების მართვა მხოლოდ “შემცირებული ნაკადის” თეორიაზე დაყრდნობით, არ იძლევა სასურველ შედეგებს^{34 35}. როგორც ცხოველებზე, ასევე ადამიანებზე ჩატარებული გამოკვლევები აჩვენებს, რომ ინტრა-აბდომინური წნევის (IAP) და ცენტრალური ვენური წნევის (CVP) მატება იწვევს GFR-ის შემცირებას³⁶⁻⁴⁰. არსებობს მზარდი მტკიცებულება იმისა, რომ თირკმელების ვენური წნევა (RVP) და IAP მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ თირკმელების დისფუნქციის პროგრესირებაში

გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში^{39 41 42}. კევინ დამანის (Kevin Damman) და თანაავტორების მიერ ჩატარებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ CVP ასოცირებულია თირკმელების ფუნქციის გაუარესებასთან და დამოუკიდებლად უკავშირდება ყველა მიზეზით გამოწვეულ სიკვდილობას გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების მქონე პაციენტების ფართო სპექტრში⁴¹. კვლევის მიხედვით, რენული სისხლმომარაგება (RBF) არის მთავარი ფაქტორი, რომელიც განსაზღვრავს GFR-ს გულის დისფუნქციის მქონე პაციენტებში. თუმცა, ვენური შეგუბება, რომელიც ხასიათდება გაზრდილი მარჯვენა წინაგულის წნევით (RAP), ასევე უკავშირდება GFR-ს. მკურნალობა მიმართული უნდა იყოს არა მხოლოდ თირკმელების პერფუზიის გაზრდისკენ, არამედ ვენური შეგუბების შემცირებისკენ. კვლევა განსაკუთრებით იმით არის საინტერესო, რომ ის მოიცავდა პაციენტებს ფილტვისმიერი ჰიპერტენზიით, რომელთაც აღენიშნებოდათ მეტწილად მარჯვენაპარკუჭოვანი უკმარისობა⁴¹.

ჰეიკო უთოფტის (Heiko Uthoff) და თანაავტორების მიერ ჩატარებულმა კვლევამ უფრო განამტკიცა მოსაზრება, რომ CVP არის მნიშვნელოვანი პროგნოსტიკური ფაქტორი თირკმელების ფუნქციის გაუარესებისთვის, განსაკუთრებით მაშინ, როდესაც ის უკავშირდება დაქვეითებულ წუთმოცულობას⁴². აღნიშნული კვლევის მიხედვით, გულის მწვავე უკმარისობის დროს, დაბალი სისტოლური არტერიული წნევა (SBP) და მაღალი CVP განაპირობებს eGFR-ის შემცირებას. თუმცა, დაბალი CVP-ც შესაძლოა უკავშირდებოდეს თირკმელების ფუნქციის გაუარესებას მცირე ხნით. აღსანიშნავია, რომ კვლევისას გამოყენებული იყო CVP-ს გაზომვის არა ტრადიციული, არამედ ახალი, არა-ინვაზიური მეთოდი NICVP, რომელიც იყენებს პერიფერიულ ვენას ცენტრალურის ნაცვლად და ეფუძნება კომპრესიული სონოგრაფიის მექანიზმს²⁰⁵. ასევე არსებობს NICVP-ის სხვა მეთოდიც, რომელიც ეფუძნება იმპედანსული პლეთიზმოგრაფიის მექანიზმს^{206 207}. არცერთი აღნიშნული მეთოდის ვალიდურობის შესახებ ჯერჯერობით არ არსებობს საკმარისი ინფორმაცია²⁰⁸.

ალი აჰმედის (Ali Ahmed) და თანაავტორების მიერ განხორციელებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ CKD-სთან დაკავშირებული სიკვდილობა უფრო მაღალი იყო იმ პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებოდათ დიასტოლური დისფუნქცია სისტოლურ

HF-სთან შედარებით ⁴³. დიასტოლური HF, ანუ გულის უკმარისობა შენარჩუნებული განდევნის ფრაქციით (HFPEF) ზოგადად გულის უკმარისობის ყველაზე ხშირი ფორმაა ⁴⁴⁻⁴⁶ (არსებობს მონაცემები, რომ HFPEF-ის ინსიდენსი არის მთლიანად გულის უკმარისობის შემთხვევების 50% ⁴⁷). თირკმელების დაზიანების თანხვედრა HFPEF-თან საკმაოდ ხშირია (განსაკუთრებით ასაკოვან ქალებში ჰიპერტენზიით და/ან დიაბეტით), ასევე, მრავალი შემთხვევა შესაძლოა არ იყოს დიაგნოსტირებული ⁴⁸. თირკმელების და გულის ურთიერთკავშირი, რაც პოტენციურად აღრმავებს HFPEF-ს, კომპლექსურია და მოიცავს მოცულობით გადატვირთვას, რენულ ჰიპერტენზიას, ოქსიდაციურ სტრესს და ანთებით პროცესებს ⁴⁹⁻⁵⁰.

ზემოთაღნიშნულმა ფაქტებმა, რომლებიც ერთგვარად აკნინებენ დაქვეითებული მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის როლს თირკმელების ფუნქციის გაუარესების პროცესში, მკვლევარები აიძულა ყურადღება მიექცნოთ მარჯვენა პარკუჭისთვის, როგორც შესაძლო ფაქტორისთვის CRS-ის განვითარებაში.

14. მარჯვენა პარკუჭის როლი

მარჯვენა პარკუჭის შესწავლის საკითხი და მის შესახებ არსებული ცოდნა ტრადიციულად მნიშვნელოვნად ჩამორჩება მარცხენა პარკუჭისას ⁵¹. მიუხედავად იმისა, რომ მარჯვენამხრივი გულის უკმარისობა (RSHF) ხშირად ვითარდება მარცხენამხრივი გულის უკმარისობის შედეგად, ის დამოუკიდებლადაც შეიძლება განვითარდეს ისეთ კლინიკურ სიტუაციებში, როგორებიცაა: ფილტვისმიერი ჰიპერტენზია (PH), ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება (COPD), გულის თანდაყოლილი დაავადება (CHD), შემაერთებელქსოვილოვანი დაავადება, კორონარული არტერიების დაავადება და გულის სარქველების დაზიანება ²⁰⁹⁻²¹⁰. როდესაც მარჯვენა პარკუჭის ფუნქცია დარღვეულია, ხოლო მარცხენა პარკუჭის ნორმალურია, საუბრობენ იზოლირებულ მარჯვენამხრივ გულის უკმარისობაზე (IRVF) ⁵². მონაცემები თირკმლის ფუნქციის დარღვევის შესახებ ასეთ პაციენტებში მწირია და სავარაუდოდ ხშირად არც არის დიაგნოსტირებული ²¹¹⁻²¹².

მარჯვენა პარკუჭის დისფუნქცია შესაძლოა თამაშობდეს მნიშვნელოვან და ადრეულ როლს თირკმელების ფუნქციის დარღვევის პათოფიზიოლოგიაში⁵³, თუმცა, მისი ფუნქციური მდგომარეობის შეფასება პრობლემას წარმოადგენს. ამ დროისთვის არ არსებობს ერთი, საზოგადოდ მიღებული და პრაქტიკაში გამოყენებადი RV ინდექსი⁵⁴. მარჯვენა პარკუჭის რთული ანატომიის გამო, მხოლოდ რამოდენიმე ექოსკოპიური პარამეტრია მიხნეული სარწმუნოდ. TAPSE, ანუ სამკარედიანი სარქვლის რგოლისებრი ზედაპირის სისტოლური ექსკურსია არის ვალიდური პარამეტრი RV ფუნქციის შეფასებისთვის⁵⁵. თუმცა, კლინიკურ პრაქტიკაში მისი განსაზღვრა იშვიათად ხდება. მარჯვენა პარკუჭის ფუნქციურ მდგომარეობასა და მოცულობით გადატვირთვაზე ასევე წარმოდგენას გვიქმნის მარჯვენა პარკუჭის საბოლოო დიასტოლური დიამეტრი (RVEDD).

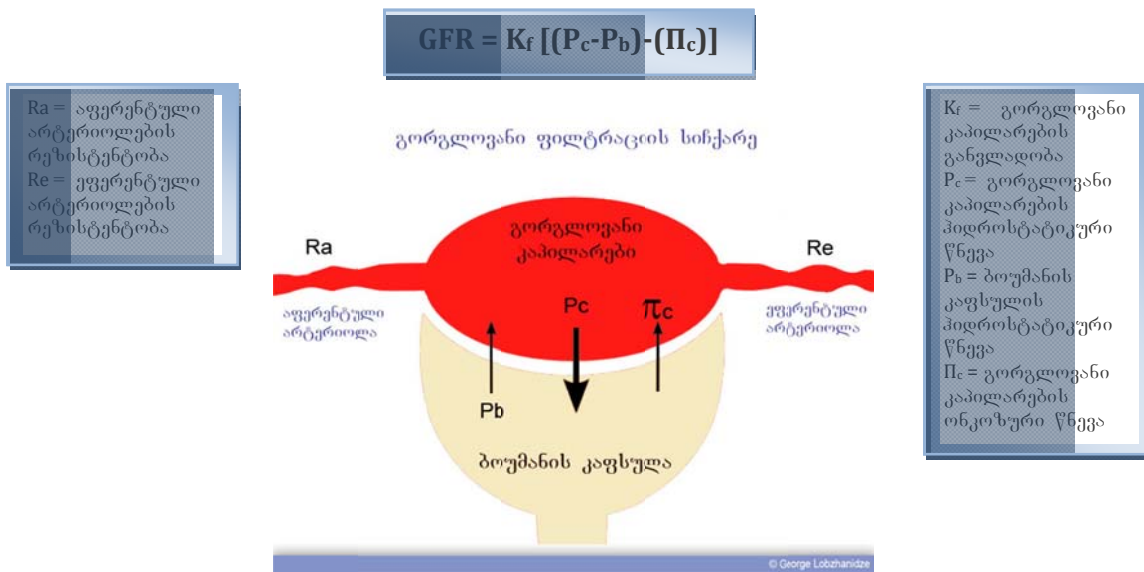
CVP, რომელიც მარჯვენა წინაგულოვანი წნევის (RAP) მიახლოებითი მაჩვენებელია, ასევე შესაძლოა გამოყენებულ იქნეს RSHF-ს დიაგნოსტიკისთვის, თუმცა, ყოველთვის გასათვალისწინებელია სხვა გულ-სისხლძარღვოვანი პარამეტრები, მაგალითად, როგორცაა LVEF, რადგან მარჯვენამხრივი წნევა შესაძლოა ირიბად ასახავდეს მარცხენამხრივ წნევას და მარცხენამხრივი ავსების წნევა შესაძლოა იყოს მარცხენა გულის ფუნქციური მდგომარეობის ნიშანი⁵⁶.

ფრანკ დინი (Frank L. Dini) და თანაავტორებმა შეისწავლეს RV დისფუნქციის და CKD ურთიერთკავშირი გულის ქრონიკული უკმარისობის მქონე ამბულატორიულ პაციენტებში. მკვლევარებმა აღმოაჩინეს, რომ აღინიშნებოდა მნიშვნელოვანი კორელაცია TAPSE-ს და GFR-ს შორის⁵³. კვლევის შედეგები აძლიერებს მოსაზრებას, რომ გულის უკმარისობის დროს თირკმელების ფუნქციის გაუარესების პათოფიზიოლოგიაში “უკანა” (Backward) უკმარისობით გამოწვეული ვენური შეგუბება შესაძლოა ისევე მნიშვნელოვანი იყოს, როგორც “წინა” (Forward) უკმარისობა. RSHF-ის გამო გაზრდილ თირკმელების ვენურ წნევას შეუძლია GFR-ის შემცირება თირკმელებში ინტერსტიციური და მილაკოვანი ჰიდროსტატიკური წნევის გაზრდის, თირკმელების პერფუზიული წნევის და სისხლის მიდინების შემცირების ხარჯზე. ჰიპოქსია, ისევე როგორც გაზრდილი ვენური წნევით გამოწვეული ლოკალური და სისტემური ნეიროჰორმონალური აქტივაცია კიდევ უფრო ამძიმებს თირკმელების ფუნქციურ მდგომარეობას ამ

პაციენტებში^{57 58}. თუმცა, მიუხედავად ზემოთაღნიშნული მტკიცებულებებისა, მარჯვენა პარკუჭის როლის შეფასება გაძნელებულია, რადგან: 1) ის ხშირად თანხვედრა მარცხენაპარკუჭოვან უკმარისობასთან შენარჩუნებული ან შემცირებული განდევნის ფრაქციით, და 2) თირკმელების ფუნქციის დარღვევას ასევე შეუძლია გაზარდოს მარჯვენა წინაგულის წნევა (RAP) და გამოიწვიოს სითხის შეკავება, მიუხედავად თანმხლები გულის უკმარისობის არსებობისა⁴¹.

1.5. თირკმელების დაზიანება და გორგლოვანი ფილტრაციის სიჩქარე

მიჩნეულია, რომ გორგლოვანი ფილტრაციის სიჩქარე ყველაზე კარგად ასახავს თირკმელების ფუნქციურ მდგომარეობას²¹³. როგორც ცნობილია, გორგლოვანი ფილტრაციის სიჩქარე არის სითხის გარკვეული მოცულობა, რომელიც იფილტრება თირკმელების გორგლოვან (გლომერულურ) ბარიერში დროის გარკვეულ მონაკვეთში (მლ/წთ). ის განისაზღვრება სტარლინგის ფორმულით (Starling equation): $GFR = K_f [(P_c - P_b) - (\Pi_c)]$ (იხ.: სურათი 2)²¹⁴. GFR-ის მთავარი ფიზიოლოგიური მოდულატორები არიან აფერენტული და ეფერენტული არტერიოლების რეზისტენტობა: აფერენტული არტერიოლების რეზისტენტობის გაზრდა იწვევს წნევის შემცირებას გორგლოვან აპარატში და შესაბამისად, GFR-ის შემცირებას²¹⁵. ეფერენტულ არტერიოლებსა და GFR-ს შორის კავშირი უფრო კომპლექსურია: ეფერენტული რეზისტენტობის გაზრდა თავიდან იწვევს გლომერულურ წნევის გაზრდას და GFR-ის მომატებას, ხოლო შემდეგ, როდესაც ეფერენტული რეზისტენტობა მატულობს, სისხლის ნაკადი გლომერულურ მცირდება და GFR იკლებს²¹⁶.



სურათი 2. გორგლოვანი ფილტრაციის მექანიზმი

გორგლოვანი ფილტრაციის დასადგენად საჭიროა 24 საათის განმავლობაში გამოყოფილ შარდში განისაზღვროს ენდოგენური კრეატინინის საშუალო კლირენსი, ხოლო ვენიდან უზმოზე აღებულ სისხლში - კრეატინინის კონცენტრაცია ²¹⁷. თუმცა, კლინიკურ პრაქტიკაში დღეს უფრო ხშირად გამოიყენება გორგლოვანი ფილტრაციის შეფასებითი მაჩვენებელი (eGFR) ²¹⁸.

კრეატინინის კონცენტრაციასა და GFR-ს შორის არსებობს უკუკავშირი: კრეატინინის მატება იწვევს GFR-ის შემცირებას. GFR-ზე დაყრდნობით განირჩევა თირკმელების ქრონიკული დაავადების (CKD) 5 სტადია ²¹⁹:

სტადია	GFR	აღწერილობა
1	>90	თირკმელების ფუნქცია ნორმის ფარგლებშია, თუმცა, შარდის მონაცემები და/ან სტრუქტურული ცვლილებები მიანიშნებს თირკმელების დაზიანების არსებობაზე
2	60-89	თირკმელების ფუნქცია მცირედით დაქვეითებულია. სხვა მხრივ, იგივე მდგომარეობაა, როგორც პირველი ხარისხის დროს
3	30-59	თირკმელების ფუნქცია ზომიერად არის დაქვეითებული (საშუალო ხარისხის დისფუნქცია)
4	15-29	თირკმელების ფუნქცია ძლიერ არის დაქვეითებული (მძიმე ხარისხის დისფუნქცია)
5	<15 ან დიალიზი	თირკმელების დაავადების ტერმინალური სტადია (უმძიმესი ხარისხის დისფუნქცია)

ცხრილი 4. CKD 5 სტადია GFR-ის მიხედვით

თირკმელების მწვავე დაზიანების (AKI) შემთხვევაში GFR-ზე დაფუძნებული კლასიფიკაცია ამ ეტაპისთვის მიღებული არ არის ^{220 221}. თირკმელების მწვავე დაზიანების ქსელის (AKIN) ^{††} მიერ მოწოდებული დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები ეფუძნება შრატის კრეატინინის მატებას ≥ 0.3 მგ/დლ (≥ 26.4 მკმოლ/დლ), მის პროცენტულ მატებას $\geq 50\%$ (საწყისი მონაცემიდან 1.5-ჯერ მატება), ან დიურეზის

^{††} Acute Kidney Injury Network – საერთაშორისო ორგანიზაცია, რომლის მისიაც არის ინტერნაციონალური და ინტერდისციპლინური კვლევითი აქტივობების განხორციელება თირკმელების მწვავე დაზიანების დიაგნოსტიკის, პრევენციის და მკურნალობის სფეროში

შემცირებას (დოკუმენტირებული ოლიგურია < 0.5 მლ/კგ საათში 6 სთ-ზე მეტ ხანს) ²²².

კარდიო-რენული სინდრომის დროს არსებული თირკმელების ფუნქციის დარღვევის აღსანიშნავად ხშირად გამოიყენება ტერმინი - თირკმელების ფუნქციის მზარდი გაუარესება (WRF) ^{223 224}. აღნიშნული ტერმინის ქვეშ მეტწილად მოიაზრება გულის მწვავე დეკომპენსირებული უკმარისობის (ADHF) და მწვავე კორონარული სინდრომის (ACS) ფონზე არსებული თირკმელების ფუნქციის მწვავე ან ქვემწვავე გაუარესება, რაც გამოიხატება შრატის კრეატინინის მატებით. კრეატინინის ზღვარი, რის შემდეგაც ხდება WRF-ის დიაგნოსტიკა, არის ≥ 0.3 მგ/დლ (26.5 მმოლ/ლ) ^{225 226 227}, თუმცა, რიგ კვლევებში ეს ზღვარი განსაზღვრულია, როგორც ≥ 0.5 მგ/დლ ^{228 229}.

ADHF-ის დიაგნოზით ჰოსპიტალიზირებული პაციენტების 14-34%-ს აღენიშნება WRF ²³⁰. ასეთი ფართო დიაპაზონი მეტწილად განპირობებულია იმით, რომ სხვადასხვა თირკმელების ფუნქციის გაუარესების დიაგნოსტიკების ზღურბლი და ასევე განსხვავდება დაკვირვების დრო და ჰოსპიტალიზირებული პაციენტების თირკმელების ფუნქციის საწყისი მდგომარეობა ^{231 232}. გარდა კრეატინინისა, თირკმელების ფუნქციის შესაფასებლად ასევე გამოიყენება სისხლის შარდლოვანა აზოტი (BUN) ^{233 234}. არსებობს მოსაზრება, რომ ის უფრო ძლიერი მარკერი ვიდრე კრეატინინი, სავარაუდოდ იმიტომ, რომ იმ ნეიროჰორმონალური აქტივაციის პარალელურად, რასაც ადგილი აქვს გულის უკმარისობის ფონზე განვითარებული WRF-ს დროს, BUN უფრო კარგად ასახავს გულის უკმარისობის პათოფიზიოლოგიურ მექანიზმს ^{235 236}. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ADHF-ს გამო ჰოსპიტალიზაციის პირველ 48 საათში ცისტატინ C-ს მატება 0.3 მგ/ლ-ზე მეტად მიიხსნება სიკვდილობის დამოუკიდებელ პრედიქტორად ²³⁷.

მიუხედავად ზემოთაღნიშნული მოსაზრებებისა, თირკმელების ქრონიკული დაავადების მსგავსად, AKI-ს სიმძიმის შეფასებისას ბოლო დროს აქტიურად გამოიყენება eGFR, კერძოდ მისი MDRD ფორმულა ²³⁸.

1.6. დასკვნა

მწვავე ან ქრონიკული გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში თირკმელების გაუარესებული ფუნქცია თანამედროვე მედიცინის მნიშვნელოვან კლინიკურ პრობლემას წარმოადგენს. გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების დროს თირკმელების დაზიანების პათოფიზიოლოგია კომპლექსური პროცესია და ბოლომდე შესწავლილი არ არის. ბოლო დროის კვლევები აჩვენებს, რომ IAP-ის და CVP-ს მატებას, რაც ასევე იწვევს RVP-ს მატებას, მიყვავართ GFR-ის შემცირებამდე. LVEF-ის და RSHF-ის მნიშვნელობა CRS-ის დროს არ არის სრულყოფილად შეფასებული.

გულსა და თირკმელებს შორის არსებული ორმიმართულებიანი კავშირის სრულყოფილად გააზრება მნიშვნელოვანია, რომ განსაზღვროს ოპტიმალური მკურნალობის სტრატეგიები CRS-ის თითოეული ტიპისთვის, რადგან ერთ ორგანოთა სისტემაზე მიმართულ მკურნალობას შესაძლოა ჰქონდეს დადებითი, ან პირიქით, უარყოფითი შედეგი მეორე ორგანოთა სისტემის ფუნქციურ მდგომარეობაზე.

RSHF-ის შეფასება გართულებულია, თუმცა TAPSE და CVP, რომელიც სავარაუდო RAP-ს ასახავს, შესაძლოა გამოყენებულ იქნეს RSHF-ს დიაგნოსტიკისთვის. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ მათი გამოყენება აუცილებელია სხვა კარდიო-ვასკულარულ პარამეტრებთან ერთობლიობაში. მიუხედავად ბოლო დროის მონაცემებისა, RSHF-ის როლის შეფასება CRS-ის განვითარებაში საკმაოდ რთულია, რადგან RSHF ხშირად არის დაკავშირებული მარცხენაპარკუჭოვან უკმარისობასთან და თირკმელების ფუნქციის დაღვევასაც შეუძლია თავის მხრივ RAP-ის მატება სითხის შეკავების ხარჯზე, მიუხედავად თანმხლები გულის უკმარისობის არსებობისა. მეტი კვლევები არის საჭირო მარჯვენაპარკუჭოვან უკმარისობას, CVP-ს და თირკმლის ფუნქციის გაუარესებას შორის კორელაციის დადგენის მიზნით.

2. ეთიკური საკითხების გადაწყვეტა

ნებისმიერი ბიოსამედიცინო კვლევა საჭიროებს ეთიკური საკითხების გათვალისწინებას კვლევის პროტოკოლის შემუშავების ფაზაში. თავიდანვე უნდა განისაზღვროს, თუ რა ეთიკური საკითხები შეიძლება წარმოიშვას კვლევის მიმდინარეობისას და როგორ უნდა მოხდეს მათი გადაწყვეტა²³⁹. პირადი ინფორმაციის კონფიდენციალურობის დაცვა არის ის მთავარი ეთიკური საკითხი, რასაც ხშირად აღვილი აქვს არა-ექსპერიმენტულ კვლევებში^{240 241}. ძირითადად ის უკავშირდება პიროვნებების იდენტიფიკაციის და პირადი ინფორმაციის (პიროვნების მაიდენტიფიცირებელი პირადი მონაცემების) გამჟღავნების საფრთხეს. პროსპექტული კვლევების შემთხვევაში, პაციენტებისგან შესაძლებელია ინფორმირებული თანხმობის მიღება პირადი ინფორმაციის გამჟღავნების ნებართვაზე, თუმცა, რეტროსპექტიული კვლევის დიზაინის გამოყენებისას, რომელიც ტარდება უკვე არსებულ მონაცემებზე, ეს ძალიან რთულია და ხშირად შეუძლებელიც^{242 243}. მონაცემთა ანონიმიზაცია შესაძლებელია იყოს გამოსავალი ასეთ სიტუაციაში, სხვა იმ ღონისძიებებთან ერთად, რომლებიც გაწერილია საქართველოს ეროვნულ კანონმდებლობასა და საერთაშორისო გაიდლაინებში. საქართველოში სამედიცინო მომსახურების სფეროში სამედიცინო ეთიკისა და ბიოეთიკის მთავარ საკონსულტაციო ორგანოს წარმოადგენს საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის სამინისტროსთან არსებული ბიოეთიკის ეროვნული საბჭო, რომლის მიზანიც არის მოსახლეობის სამედიცინო მომსახურებასთან, სამედიცინო-ბიოლოგიურ კვლევასთან დაკავშირებული ეთიკური ასპექტების წარმოჩენა და სათანადო რეკომენდაციების მომზადება.

2.1. მიმოხილვა

ბიოსამედიცინო კვლევებში ეთიკური საკითხების გათვალისწინება განსაკუთრებით აქტუალური გახდა ბოლო 60-70 წლის მანძილზე. 1942 წელს ამერიკელმა სოციოლოგმა რობერტ მერტონმა (Robert Merton) შეიმუშავა აკრონიმი CUDOS – სამეცნიერო საქმიანობის გუნდურობა, საზოგადო ღირებულებები, უანგარობა და ორგანიზებული სკეპტიციზმი (Communism, Universalism, Disinterestedness, and Organized Skepticism), რაც იქცა სამეცნიერო ეთიკური ნორმების ქვაკუთხედად²⁴⁴.

მას შემდეგ მსოფლიოში შეიქმნა მთელი რიგი მარეგულირებელი დოკუმენტებისა იმისათვის, რომ უზრუნველყოფილიყო დადებით გამოსავალზე ორიენტირებული პრაქტიკული რეკომენდაციების კომპლექსი ბიოსამედიცინო კვლევების ერთიანობის შენარჩუნების მიზნით ²⁴⁵.

საგანმანათლებლო სფეროში საერთაშორისო თანამშრომლობის ნორვეგიული ცენტრის (SIU - Norwegian Centre for International Cooperation in Education) ²⁴⁶ მიერ დაფინანსებულმა პროექტმა “სადოქტორო პროგრამა საზოგადოებრივ ჯანდაცვაში: ნორვეგიის განათლების მესამე საფეხურის გამოცდილება საქართველოსთვის” (Doctoral Programme in Public Health: Norway Experience of Third Cycle Studies for Georgia), საშუალება მისცა თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის და საქართველოს უნივერსიტეტის რამოდენიმე დოქტორანტს ჩართულიყვნენ ნორვეგიის ტრომსოს უნივერსიტეტის (UiT: University of Tromsø – The Arctic University of Norway) სადოქტორო სწავლების პროგრამაში. აღნიშნულმა პროგრამამ დოქტორანტებს, მათ შორის წარმოდგენილი სადოქტორო ნაშრომის ავტორს, საშუალება მისცა დეტალურად გასცნობოდნენ ბიოსამედიცინო ეთიკის რეგულაციებს ნორვეგიაში და საერთაშორისო გამოცდილებას აღნიშნულ სფეროში.

წარმოდგენილი სადოქტორო კვლევის მაგალითზე ქვემოთ განხილული იქნება იმ ეთიკური საკითხების გადაჭრის გზები, რომლებსაც ზოგადად ადგილი აქვს არა-ექსპერიმენტულ კვლევებში.

2.2. პაციენტების პირადი ინფორმაციის კონფიდენციალურობა

ექსპერიმენტული კვლევებისგან განსხვავებით, არა-ექსპერიმენტულ (ობზერვაციულ-ანალიტიკურ) კვლევებს ზოგადად ნაკლებად ახასიათებს ეთიკასთან დაკავშირებული სირთულეები, თუმცა, მაინც არის საკითხები რაც საჭიროებს კვალიფიციურ გადაწყვეტას ²⁴⁷. პირადი ინფორმაციის კონფიდენციალურობის დაცვა არის ის მთავარი ეთიკური საკითხი, რასაც ხშირად ადგილი აქვს არა-ექსპერიმენტულ კვლევებში. ძირითადად ის უკავშირდება პიროვნებების იდენტიფიკაციის და პირადი ინფორმაციის (პიროვნების მაიდენტიფიცირებელი პირადი მონაცემების) გამჟღავნების საფრთხეს ²⁴⁸. ეს

ინფორმაცია ძირითადად თავმოყრილია სამედიცინო ბარათებში და მოიცავს პაციენტის სქესს, ასაკს, სხეულის მასის ინდექსს და სხვა სპეციფიურ ინფორმაციას, როგორებიცაა ანამნეზი, ფიზიკური გასინჯვის მონაცემები და კვლევების შედეგები. აღნიშნული ჩანაწერები სამედიცინო დაწესებულებებში ინახება ხანგრძლივი დროით (სტაციონარულ დაწესებულებებში 15 წლით, როგორც განსაზღვრულია საქართველოს კანონმდებლობით) ²⁴⁹, რაც შესაძლებლობას იძლევა ბიოსამედიცინო კვლევები განხორციელდეს რეტროსპექტიულად. პროსპექტული დიზაინის მქონე კვლევების განხორციელებისას ინფორმირებული თანხმობის მიღება პაციენტებისგან სირთულეს არ წარმოადგენს, თუმცა რეტროსპექტიული კვლევების შემთხვევაში ეს ძალზედ რთული, ან შეუძლებელია ²⁵⁰.

თუ კვლევა საჭიროებს წარსულში ნამკურნალევი პაციენტების სამედიცინო ჩანაწერების რეტროსპექტიულ შესწავლას, მათთან დაკავშირება და ინფორმირებული თანხმობის მოპოვება მნიშვნელოვნად გაართულებს კვლევის მიმდინარეობას ²⁵¹. უფრო მეტიც, პაციენტებთან დაკავშირება და თანხმობის მოპოვება უნდა მოხდეს მკურნალი ექიმების, და არა მკვლევარების მიერ, რადგან მათ არ აქვთ (არ უნდა ჰქონდეთ) წვდომა პაციენტების პირად ინფორმაციასთან. როდესაც მკურნალობის დროს პაციენტებმა ექიმებს მიაწოდეს გარკვეული პირადი ინფორმაცია, მათ ჩათვალეს, რომ ეს ინფორმაცია გამოყენებული იქნებოდა მხოლოდ მკურნალობისათვის და არა კვლევებისთვის ²⁵². მაშინ მათთვის არავის უთქვამს, რომ ოდესმე, შესაძლოა მათი გარდაცვალების შემდეგაც კი, სამედიცინო ჩანაწერები გამოყენებული იქნებოდა ბიოსამედიცინო კვლევებისთვის. რა შეიძლება იყოს გამოსავალი ასეთ სიტუაციაში? პასუხი არ არის ცალსახა, თუმცა, შეიძლება იყოს ვიპოვოთ იმ ეროვნულ და საერთაშორისო ნორმატიულ აქტებში, რომლებიც არეგულირებს ეთიკის საკითხებს მედიცინაში, მათ შორის ბიოსამედიცინო კვლევების დროს. საქართველოში ეს ნორმატიული აქტებია:

- საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის მინისტრის ბრძანება № 276/ნ - ბიოეთიკის ეროვნული საბჭოს დებულების დამტკიცების შესახებ ²⁵³

- საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის მინისტრის ბრძანება № 128/ნ - სამედიცინო ეთიკის კომისიის დებულების დამტკიცების შესახებ²⁵⁴
- საქართველოს კანონი ჯანმრთელობის დაცვის შესახებ²⁵⁵
- საქართველოს კანონი პაციენტის უფლებების შესახებ²⁵⁶
- საქართველოს კანონი საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის შესახებ²⁵⁷
- საქართველოს კანონი საექიმო საქმიანობის შესახებ²⁵⁸
- საქართველოს ექიმის ეთიკის კოდექსი²⁵⁹

საერთაშორისო აქტები, რომლებიც რატიფიცირებული აქვს საქართველოს, როგორც ევროსაბჭოს წევრ ქვეყანას:

- ბიოლოგიასა და მედიცინაში ადამიანის უფლებების და კეთილდღეობის დაცვის კონვენცია: კონვენცია ადამიანის უფლებების და ბიომედიცინის შესახებ (ოვიედოს კონვენცია) (Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine, (Oviedo Convention))²⁶⁰
- ადამიანის უფლებების და ბიომედიცინის დამატებითი პროტოკოლი ბიოსამედიცინო კვლევების შესახებ (Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Biomedical Research)²⁶¹
- ევროპული კონვენცია ხერხემლიანი ცხოველების დაცვის შესახებ ექსპერიმენტებში და სხვა სამეცნიერო მიზნით გამოყენების დროს (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes)²⁶²

სხვა მნიშვნელოვანი საერთაშორისო დოკუმენტები, რომლებიც საერთოა საქართველოსა და ნორვეგიისათვის:

- მსოფლიო სამედიცინო ასოციაციის ჰელსინკის დეკლარაცია - ადამიანზე ჩატარებული სამედიცინო კვლევის ეთიკური პრინციპები (World Medical Association Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects)^{263 264}

- მსოფლიო სამედიცინო ასოციაციის სამედიცინო ეთიკის საერთაშორისო კოდექსი (World Medical Association - International Code of Medical Ethics) ²⁶⁵
- ვანკუვერის საზოგადოებრივი კოლეჯის ეთიკის კოდექსი (Vancouver Community College Code of Ethics) ²⁶⁶

ბიოეთიკის ეროვნული საბჭოს სტრუქტურა და ფუნქციები განსაზღვრულია საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის მინისტრის ბრძანებით ²⁶⁷. საბჭოს შესაძლოა მიმართოს მკვლევარმა ინდივიდუალურად, ან იმ სამედიცინო დაწესებულების ეთიკის კომისიამ, სადაც კვლევა უნდა ჩატარდეს. ეთიკის კომისიების არსებობა სამედიცინო დაწესებულებებში სავალდებულოა და განსაზღვრულია საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის მინისტრის ბრძანებით ²⁶⁸. ეთიკის კომისიები შედგება დეპარტამენტის მინიმუმ ერთი ექიმისგან, ექთნის და ადმინისტრაციის თანამშრომლისგან. იურისტის, ეთიკის სპეციალისტის და სასულიერო პირის ჩართვაც შესაძლებელია, თუმცა სავალდებულო არ არის. ეროვნული კანონმდებლობით, სამედიცინო დაწესებულებების ეთიკის კომისიებს აქვთ ვალდებულება დაამტკიცონ ნებისმიერი წარმოდგენილი კვლევა, მიუხედავად დიზაინისა (პროსპექტული, რეტროსპექტიული) და მონაცემთა მიღების გზისა. ეთიკის კომისიებს შეუძლიათ საჭიროების შემთხვევაში კონსულტაციის მიზნით მიმართონ ბიოეთიკის ეროვნულ საბჭოს, თუმცა ამის ვალდებულება არ აქვთ. როგორც უკვე აღინიშნა, ინდივიდუალურ მკვლევარებსაც შეუძლიათ მიმართონ ბიოეთიკის ეროვნულ საბჭოს, იქნება ეს სამეცნიერო თუ სტუდენტური კვლევითი პროექტი. უნივერსიტეტებში, სამეცნიერო საბჭოები ახდენენ წარმოდგენილი სამეცნიერო კვლევების სამეცნიერო და ეთიკური ასპექტების ზოგად შეფასებას და საჭიროების შემთხვევაში მიმართავენ ბიოეთიკის ეროვნულ საბჭოს. ამის შემდგომ, ეთიკური საკითხების შეფასება და კანონმდებლობასთან შესაბამისობის უზრუნველყოფა უკვე იმ სამედიცინო დაწესებულებების ეთიკური კომისიების პასუხისმგებლობაა, სადაც კვლევა უნდა ჩატარდეს.

ნორვეგიაში, ყველა პროექტი რომელიც ჯანმრთელობის კვლევის აქტით (Health Research Act) არის განსაზღვრული, დაწყებამდე დამტკიცებული უნდა იქნეს

მედიცინის და ჯანმრთელობის კვლევის ეთიკის რეგიონული კომიტეტის (REK) #–ის მიერ. REK–ის საქმიანობა განსაზღვრულია ნორვეგიის კანონით სამედიცინო კვლევის და ეთიკის შესახებ²⁶⁹. კომიტეტებს, რომლებიც შედგება განსხვავებული პროფესიული კომპეტენციის პირებისგან, ნიშნავს განათლების და კვლევის სამინისტრო 4 წლის ვადით. REK-ს აქვს თავისი პორტალი განაცხადის განთავსებისათვის, რომელიც მოიცავს ინფორმაციას ეროვნული ადმინისტრაციული პროცედურების და გაიდლაინების შესახებ, რომ უზრუნველყოფილი იყოს კვლევის განხორციელების უსაფრთხოება და შესაბამისობა კანონმდებლობასთან²⁷⁰. უნივერსიტეტებს აკისრიათ პასუხისმგებლობა, რომ უზრუნველყონ მათი კვლევითი პროექტების შესაბამისობა ნორვეგიის ჯანმრთელობის კვლევის აქტთან და ნორვეგიის მონაცემთა დაცვის აქტთან²⁷¹. ასევე, მათ უნდა უზრუნველყონ რესურსების მობილიზება ხარისხის შენარჩუნების და გაუმჯობესების მიმართულებით. დოქტორანტურის სტუდენტებს და სამეცნიერო პროექტის მონაწილეებს უტარდებათ სრულყოფილი ტრენინგები იმ სამეცნიერო პროექტებთან დაკავშირებით, რომლებშიც ისინი ერთვებიან და შემდგომაც, პროექტის მიმდინარეობისას, უწყვეტად იღებენ მითითებებს და რეკომენდაციებს. როგორც წესი, პირადი ინფორმაციის გამოყენება კვლევის დროს მხოლოდ აუცილებლობის შემთხვევაში უნდა მოხდეს. პირადი ინფორმაცია განმარტებულია ნორვეგიის მონაცემთა დაცვის აქტის მეორე მუხლით²⁷². უნივერსიტეტებმა კვლევებში პირადი ინფორმაცია უნდა გამოიყენონ მხოლოდ კვლევის ეთიკის პრინციპების დაცვით²⁷³.

იმისათვის, რომ ეფექტურად იმართოს კონფიდენციალურობის საკითხი არა-ექსპერიმენტულ კვლევებში, აუცილებელია ზემოთაღნიშნული ეთიკური საკითხების მარეგულირებელი ნორმატიული აქტების მიმოხილვა. როგორც საქართველოს კანონი საექიმო საქმიანობის შესახებ და საქართველოს კანონი პაციენტის უფლებების შესახებ განსაზღვრავს, მკურნალი ექიმები, რომლებიც თავიანთი პაციენტების სამედიცინო დოკუმენტაციიდან კვლევისთვის საჭირო ინფორმაციას იღებენ, არ არღვევენ პაციენტის კონფიდენციალურობას, თუ დაცულია პირობა, რომ შედეგები გამოქვეყნდება იმგვარად, რომ შეუძლებელი იქნება პაციენტის იდენტიფიცირება. ექიმების პირადი პასუხისმგებლობაა

Regional Committees for Medical and Health Research Ethics

პაციენტების სამედიცინო ინფორმაციის კონფიდენციალურობის დაცვა. მიუხედავად ამისა, მათ უნდა წარუდგინონ თავიანთი კვლევები სამედიცინო დაწესებულებების ეთიკის კომისიებს განსახილველად, როგორც ამას კანონმდებლობა მოითხოვს.

კონფიდენციალური სამედიცინო ინფორმაციის გამჟღავნება უშუალოდ პაციენტის და მისი მკურნალი ექიმის (ექიმების) გარდა სხვა პირებზე დასაშვებია მოხდეს შემდეგ სიტუაციებში:

1. როდესაც პაციენტი იძლევა თანხმობას;
2. როდესაც ამას მოითხოვს კანონი (არსებობს სასამართლოს გადაწყვეტილება);
3. როდესაც არის განსაკუთრებული საზოგადოებრივი ინტერესი.

როგორ უნდა მოვიქცეთ იმ შემთხვევაში, როდესაც კვლევის ინტერესებიდან გამომდინარე მკვლევარები საჭიროებენ წვდომას სამედიცინო ჩანაწერებთან? ეთიკური პრინციპები დაცული იქნება, თუ:

1. პაციენტებს მიცემული აქვთ თანხმობა მათი სამედიცინო ჩანაწერების კვლევისთვის გამოყენებაზე;
2. სამედიცინო ჩანაწერები არის ანონიმური;
3. დაცულია სპეციალური საკომუნიკაციო პროცედურა არა-ანონიმური ინფორმაციის კვლევისთვის გამოყენებაზე.

როგორც უკვე აღინიშნა, რეტროსპექტიული კოჰორტული ან კროს-სექციული კვლევების დროს გამოიყენება უკვე არსებული სამედიცინო ჩანაწერები და ამ დროს ძალიან რთულია პაციენტებისგან ინფორმირებული თანხმობის მოპოვება ²⁷⁴ ²⁷⁵. შესაძლებელიც რომ იყოს, პაციენტებისგან ინფორმირებული თანხმობის მოთხოვნის უფლება მხოლოდ მკურნალ ექიმებს აქვთ, და არ მკვლევარებს ²⁷⁶. შესაძლებელია თუ არა, მონაცემთა ანონიმიზაცია იყოს გამოსავალი ასეთ სიტუაციაში? თეორიულად, შესაძლებელია, და ინფორმირებული თანხმობის მიღების პროცედურაც თავიდან იქნება აცილებული. ეს ხდება შემდეგნაირად: როდესაც სამედიცინო ჩანაწერების ანონიმიზაცია ხორციელდება სამედიცინო დაწესებულებებში, თითოეულ პაციენტს ენიჭება უნიკალური კოდი. კოდი და მასზე მიბმული სამედიცინო მონაცემები ხელმისაწვდომია მკვლევარებისთვის,

ხოლო პირადი ინფორმაცია, რაც ღვას კოდის უკან და იძლევა პიროვნების იდენტიფიკაციის შესაძლებლობას (მაგალითად, იდენტიფიკატორები – სახელი, გვარი, დაბადების თარიღი, პირადი ნომერი, დაზღვევის ნომერი, მისამართი, ტელ. ნომერი, ელ.ფოსტა, ფოტოსურათი, და სხვ.), მკაცრად არის დაცული სამედიცინო ცენტრის პერსონალის მიერ ²⁷⁷. ამგვარი ანონიმიზაცია შესაძლებელია, როდესაც ყველა სამედიცინო ჩანაწერი შენახულია ელექტრონულად, რაც სამწუხაროდ არ არის ხშირი პრაქტიკა ქართულ სამედიცინო დაწესებულებებში. გარკვეულ დონეზე ანონიმიზაცია მიიღწევა, თუმცა, სამედიცინო ჩანაწერების ნაწილი, როგორებიცაა მაგალითად, ლაბორატორიული კვლევის შედეგები ან ექიმი-სპეციალიტების დღიური ჩანაწერები (კურსუსები), მხოლოდ ქაღალდზეა შენახული. შესაბამისად, როდესაც ვინმეს სურვილი აქვს ამ ჩანაწერების ნახვის, ხდება შემთხვევითი წვდომა პაციენტის პირად ინფორმაციასთან (იდენტიფიკატორებთან).

გამოსავალი ამ შემთხვევაში შესაძლოა იყოს სპეციალური საკომუნიკაციო პროცედურის დაცვა სამედიცინო კვლევისთვის არა-ანონიმური ინფორმაციის გამოყენებზე. სამედიცინო დაწესებულებებმა უნდა შეიმუშაონ ისეთი პროცედურა, რომელიც უზრუნველყოფს პაციენტების პირადი ინფორმაციის დაცულობას მკვლევარებისგან. ეს შესაძლებელია განხორციელდეს მკურნალი ექიმების ჩართვით კვლევით პროექტებში, სადაც ისინი შეასრულებენ “მეკავშირის” როლს მკვლევარებსა და სამედიცინო ჩანაწერებს შორის. სამედიცინო დაწესებულებებმა ასევე უნდა გამონახონ რესურსები იმ ექიმების მხარდასაჭერად, რომლებიც გამოთქვამენ სურვილს დაეხმარონ მკვლევარებს და ჩაერთონ კვლევით პროექტებში. თავისი მხიდან, მკვლევარებმა უნდა აიღონ ვალდებულება, რომ არა-ანონიმური მონაცემები შენახული იქნება მკაცრად კონფიდენციალურად. იდენტიფიკატორების მოცილება სამედიცინო ფაილებზე უნდა მოხდეს რაც შეიძლება ადრეულ ეტაპზე და კვლევითი სამუშაო უნდა ჩატარდეს ანონიმურ მონაცემთა ბაზაზე. ეს არის ის საკითხი, რაზე მეთვალყურეობაზეც თავის თავზე უნდა აიღონ სამედიცინო დაწესებულებების ეთიკის კომისიებმა.

ასევე, მეტად მნიშვნელოვანია, რომ კვლევის პროტოკოლები, რომლებიც განსახილველად წარდგენილი იქნება ეთიკის კომისიებისთვის, მოიცავდეს პოტენციური ეთიკური სირთულეების გადაჭრის გზებს და ასაბუთებდეს განსახორციელებელი კვლევის კლინიკურ მნიშვნელობას. პაციენტების

კონფიდენციალურობის დარღვევის საფრთხე ზედმიწევნით უნდა იქნეს შეფასებული და მათი თავიდან აცილების გზებიც უნდა იყოს წარმოდგენილი. მხოლოდ აღნიშნული პირობების დაკმაყოფილების შემდგომ უნდა მოიწონონ ეთიკის კომისიებმა კვლევების პროტოკოლები და უზრუნველყონ წვდომა სამედიცინო ჩანაწერებზე.

2.3. დასკვნა

პაციენტების პარადი ინფორმაციის კონფიდენციალურობა შესაძლოა იყოს მნიშვნელოვანი გამოწვევა არა-ექსპერიმენტული კვლევების განხორციელებისას. იმისათვის, რომ ეთიკური საკითხების გადაწყვეტა შესაბამისობაში იყოს მარეგულირებელ ნორმატიულ აქტებთან, სამედიცინო დაწესებულებები და მკვლევარები ვალდებული არიან:

- როდესაც შესაძლებელია, მიაწოდონ ინფორმაცია პაციენტებს (ან მათ კანონიერ წარმომადგენლებს) სამედიცინო ჩანაწერების კვლევისთვის გამოყენების შესაძლებლობის შესახებ. პროსპექტულ რეჟიმში ინფორმირებული თანხმობა მოპოვებულ ინდა იქნეს მკურნალი ექიმების მიერ, შემდეგი ნიუანსის გათვალისწინებით: “ექიმი განსაკუთრებული სიფრთხილით უნდა მიუდგეს პაციენტის მხრიდან თანხმობის მიღების საკითხს, რადგან შესაძლებელია ის თავს თვლიდეს მასზე (ექიმზე) დამოკიდებულად და ეს გააკეთოს გარკვეული იძულებით. ასეთ სიტუაციაში უმჯობესია თანხმობა მოპოვებულ იქნეს სხვა პირისგან, რომელიც თავისუფალი იქნება აღნიშნული დამოკიდებულებისგან (მსოფლიო სამედიცინო ასოციაცია (WMA), ჰელსინკის დეკლარაცია, პარაგრაფი 26, 2008).
- კვლევის მიმდინარეობისას მინიმუმამდე უნდა იქნეს დაყვანილი პირად ინფორმაციასთან წვდომა, იმ შემთხვევებში, როდესაც შეუძლებელია ინფორმირებული თანხმობის მიღება და/ან მონაცემთა სრული ანონიმიზაცია.
- სამედიცინო ფაილებიდან პირადი იდენტიფიკატორების მოცილება უნდა მოხდეს რაც შეიძლება ადრეულ ეტაპზე და კვლევითი სამუშაო უნდა ჩატარდეს ანონიმურ მონაცემთა ბაზაზე. კვლევის შედეგები უნდა

გამოქვეყნდეს იმგვარად, რომ შეუძლებელი იყოს პაციენტების იდენტიფიცირება.

წარმოდგენილმა სადოქტორო კვლევამ გაიარა ზემოთაღნიშნული ყველა პროცედურა, კერძოდ, თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის სადსერტაციო საბჭოს მიერ კვლევის დამტკიცების შემდეგ, კვლევის პროტოკოლი განხილულ და მოწონებულ იქნა იმ სამედიცინო დაწესებულებების ეთიკის კომისიების მიერ, სადაც კვლევა განხორციელდა. მაგალითისთვის მოგვყავს ამონარიდი ჰოსპიტალური ქსელი “მედალფას” კასპის სამედიცინო ცენტრის ეთიკის კომისიის დასკვნიდან: “კვლევის ჩატარების მიმართ ეთიკური წინააღმდეგობა არ არსებობს. კვლევა არის რეტროსპექტიული, რაც გამორიცხავს პაციენტების ინფორმირებული თანხმობის მოპოვების შესაძლებლობას. შესაბამისად, საჭირო მონაცემების ამოღება სამედიცინო ბარათებიდან უნდა მოხდეს მკურნალი ექიმების მიერ, რათა დაცული იქნეს პაციენტების კონფიდენციალურობა. თითოეულ პაციენტს მიენიჭება ინდივიდუალური კოდი, რომელიც შეინახება სამედიცინო დაწესებულებაში. კვლევის ოქმი, რომელიც გადაეცემა კვლევის სამეცნიერო ხელმძღვანელს, იქნება ანონიმური, რაც შეუძლებელს გახდის პიროვნების იდენტიფიცირებას”.

კვლევის შესახებ ინფორმაცია ასევე მიეწოდა ბიოეთიკის ეროვნულ საბჭოს.

3. კვლევის მიზნები, მეთოდოლოგია და პროტოკოლი

როგორც უკვე აღინიშნა, წარმოდგენილი კვლევა წარმოადგენს არა-ექსპერიმენტულ კვლევას. მიუხედავად ამისა, საერთაშორისო რეკომენდაციების თანახმად ის რეგისტრირებულია კლინიკური კვლევების საერთაშორისო რეესტრში ვებ გვერდზე: <https://clinicaltrials.gov>. რეგისტრაციის ნომერია: NCT02792387.

3.1. კვლევის მიზნები

კვლევა ეფუძნება ჰიპოთეზას, რომ მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის შემცირება არ უკავშირდება GFR-ის შემცირებას, ხოლო CVP, მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციაზე მეტად არის კორელაციაში თირკმელების ფუნქციის დარღვევასთან (გამოხატული, როგორც შემცირებული GFR<90) იმ პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებათ კარდიო-რენული სინდრომის I და II ტიპი. ჰიპოთეზის დადასტურება გავლენას იქონიებს რისკების ადრეულ შეფასებასა და CRS-ს ადრეულ დიაგნოსტიკაზე, ასევე, დაავადების მიმდინარეობასა და გამოსავალზე.

3.2. დიზაინი

კვლევის დიზაინი იყო კროს-სექციული ტიპის §§ და განხორციელდა შემდეგი სამედიცინო დაწესებულებების ბაზაზე: ჰოსპიტალური ქსელი “მედალფას” 4 სამედიცინო ცენტრი, მედიკლაბჯორჯია, სისხლძარღვთა და გულის დაავადებათა ცენტრი (ნ. ბოხუას სახელობის). კვლევა მოიცავდა სტაციონარული პაციენტების კლინიკურ შემთხვევებს, 2015 წლის სექტემბრიდან 2016 წლის მაისის ჩათვლით.

პაციენტების რეტროსპექტიული ჩართვა განხორციელდა წინასწარ განსაზღვრული კრიტერიუმების მიხედვით (იხ.: 3.3). მონაცემების ამოღება განხორციელდა სტაციონარული ბარათებიდან, რომლებიც რიგ შემთხვევებში

§§ კროს-სექციული კვლევა, ანუ ანალიზი, არის ობზერვაციული კვლევების ნაირსახეობა რომელიც გულისხმობს დროის გარკვეულ მონაკვეთში პოპულაციიდან ან წარმომადგენლობითი (რეპრეზენტატიული) ჯგუფიდან მოპოვებული ინფორმაციის ანალიზს. კროს-სექციული კვლევები არის დესკრიფციული ხასიათის (არ არის ხანგრძლივი (longitudinal), არც ექსპერიმენტული)

ხელმისაწვდომი იყო ელექტრონულად (სისხლძარღვთა და გულის დაავადებათა ცენტრი). eGFR განისაზღვრა თირკმელების დაავადებების დროს მოდიფიცირებული დიეტის ფორმულით (MDRD). CVP-ს მონაცემები მოცემული იყო ვერცხლისწყლის სვეტის სიდიდეში (ჩანაწერების მიხედვით, ყველა შემთხვევაში CVP განსაზღვრული იყო ელექტრონული გადამწოდით ლავიჭკეშა ან შიდა საუღლე ვენის მიდგომით).

3.3. საკვლევი პოპულაცია, ჩართვის და გამორიცხვის კრიტერიუმები

კვლევა მოიცავდა პაციენტებს გულის უკმარისობის სხვადასხვა ფუნქციური კლასით (NYHA კლასი I - IV, შენარჩუნებული ან დაქვეითებული განდევნის ფრაქციით - ICD10: I50.0 - I50.9; I13.0 - I13.9) და შემცირებული eGFR-ით (კარდიორენული სინდრომი I და II ტიპი). შესაბამისად, ჩართვის კრიტერიუმები იყო HF I-IV და eGFR <90.

გამორიცხვის კრიტერიუმები განსაზღვრული იყო შემდეგ სახით:

1. თირკმელების ფუნქციის დარღვევის დამოუკიდებელი რისკ-ფაქტორების არსებობა (მაგალითად, სეფსისი, დიაბეტი);
2. პირველადი ნეფროპათია ან მეორადი ნეფროპათია გამოწვეული გულის უკმარისობის გარდა ნებისმიერი სხვა მიზეზით.

3.5. სტატისტიკური დამუშავების გეგმა

აღწერითი და ანალიტიკური სტატისტიკის, დამოკიდებულ ცვლადზე სტატისტიკური ტესტირების მიზნით გამოყენებული იყო პროგრამა IBM SPSS Statistics version 22.

eGFR (MDRD formula) განსაზღვრული იყო როგორც დამოკიდებული ცვლადი (Outcome Variable), ხოლო სქესი, ასაკი, LVEF %, HF (NYHA კლასი I - IV), CVP, RVEDD და არტერიული ჰიპერტენზია (JNC VIII კლასიფიკაციით), როგორც დამოუკიდებელი ცვლადები (Predictor Variable), LVEF, როგორც პოტენციური გავლენის ფაქტორი (Confounding Factor) CVP-ს და eGFR-ს შორის კორელაციის არსებობის შემთხვევაში.

3.6. მონაცემთა მოპოვება

წარმოდგენილი კვლევის შემთხვევაში, ისევე როგორც ზოგადად რეტროსპექტიული კვლევების დროს, საჭირო მონაცემების ამოღება ხდებოდა უკვე არსებული კლინიკური შემთხვევების სამედიცინო ჩანაწერებიდან. ამ კონკრეტულ შემთხვევაში პრობლემას წარმოადგენდა ის გარემოება, რომ ზოგადად არ არსებობს კარდიო-რენული სინდრომის დიაგნოზის ICD10^{***} კოდი (კლასიფიკატორი), რომელიც დღეს ფართოდ გამოიყენება საქართველოში და მსოფლიოს მნიშვნელოვან ნაწილში²⁷⁸. შესაბამისად, მონაცემთა ბაზებში კარდიო-რენული სინდრომის დიაგნოზი არ ყოფილა (და დღესაც არ არის) დაფიქსირებული. სამედიცინო დაწესებულებებში მკურნალი ექიმების მიერ საჭირო იყო გულის უკმარისობით (ICD10: I50.0 – I50.9) დიაგნოსტირებული ყველა პაციენტის სამედიცინო ბარათის ნახვა და თირკმელების ფუნქციური მდგომარეობის შეფასება იქ არსებული ჩანაწერების და კვლევის შედეგების მიხედვით. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ კარდიო-რენულ სინდრომთან ერთი შეხედვით ახლოს არის ICD10 კოდი I13, რომელიც გულისხმობს “გულისა და თირკმლის ჰიპერტენზიულ ავადმყოფობას”^{†††}, თუმცა, მისი გამოყენების აუცილებელი პირობაა არტერიული ჰიპერტენზიის არსებობა, რაც ყოველთვის არ გვხვდება CRS-ის დროს.

როგორც პაციენტის კვლევაში რეგისტრაციის ფორმით და პროტოკოლით იყო განსაზღვრული, მკურნალი ექიმების მიერ საჭირო იყო შემდეგი მონაცემების ამოღება პაციენტების სამედიცინო ბარათებიდან:

1. სქესი
2. ასაკი
3. LVEF %
4. გულის უკმარისობის კლასი (I-IV NYHA)
5. CVP mmHg
6. კრეატინინი
7. RVEDD

^{***} ICD-10 არის ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის (WHO) დაავადებების და ჯანმრთელობასთან დაკავშირებული პრობლემების საერთაშორისო სტატისტიკური კლასიფიკაციის მე-10 გადახედვა

^{†††} Hypertensive heart and renal disease

8. არტერიული ჰიპერტენზია (JNC VIII)

გარდა აღწერითი (დესკრიფციული) სტატისტიკის მიღებისა, 1-ლი, მე-2, და მე-6 მონაცემები აუცლებელი იყო კვლევის დამოკიდებული ცვლადის (dependent variable, outcome variable) - eGFR-ის გამოსათვლელად (გამოთვლისას ასევე გამოიყენება პაციენტის რასობრივი კუთვნილების მონაცემი). eGFR, ანუ გორგლოვანი ფილტრაციის შეფასებითი მაჩვენებელი (Estimated Glomerular Filtration Rate) არის GFR-ის მიახლოებითი, მათემატიკური ფორმულით მიღებული სიდიდე ²⁷⁹.

ზრდასრულ პაციენტებში რეკომენდებულია eGFR-ის ორი ფორმულის გამოყენება. ესენია: თირკმელების დაავადებების დროს მოდიფიცირებული დიეტის ფორმულა (Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula) და თირკმელების ქრონიკული დაავადების ეპიდემიოლოგთა კოლაბორაციის ფორმულა (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formula) ²⁸⁰.

MDRD ფორმულა:

$$eGFR = 186 \times \text{შრატის კრეატინინი}^{-1.154} \times \text{ასაკი}^{-0.203} \times (1.210 \text{ თუ შავკანიანია}) \times (0.742 \text{ თუ ქალია})$$

CKD-EPI ფორმულა:

$$eGFR = 141 \times \min(Scr/k,l)^\alpha \times \max(Scr/k,l)^{-1.209} \times 0.993^{\text{ასაკი}} \times (1.018 \text{ თუ ქალია}) \times (1.159 \text{ თუ შავკანიანია})$$

eGFR-ის გამოთვლა ასევე შესაძლებელია ონლაინ კალკულატორების საშუალებით, მაგალითად, თირკმელების ეროვნული ფონდის (National Kidney Foundation) ^{###} ვებ-გვერდზე განთავსებული ონლაინ კალკულატორის მეშვეობით: https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.

წარმოდგენილ კვლევაში გამოყენებულია MDRD ფორმულა, რადგან არსებობს მონაცემები, რომ CKD-EPI-სგან განსხვავებით ის თანაბრად ზუსტია მწვეკვე და ქრონიკული შემთხვევების დროს ^{281 282}.

^{###} აშშ-ში რეგისტრირებული მსხვილი არასამთავრობო ორგანიზაცია, რომლის შტაბ-ბინაც მდებარეობს ნიუ-იორკში

პაციენტების სამედიცინო ჩანაწერებში არსებული შრატის კრეატინინის მონაცემები ძირითადად განსაზღვრული იყო მგ/დლ (mg/dL) სიდიდეში. მკმოლ/ლ ($\mu\text{mol/L}$) სიდიდეში განსაზღვრული მონაცემების გადაყვანა მგ/დლ-ზე ხდებოდა 88.4-ზე გაყოფით ²⁸³.

რაც შეეხება CVP-ს, კვლევაში გამოყენებული ყველა მონაცემი მოცემული იყო ვერცხლისწყლის სვეტის სიდიდეში (ჩანაწერების მიხედვით, ყველა შემთხვევაში CVP განსაზღვრული იყო ელექტრონული გადამწოდით ლავიწქეშა ან შიდა საუდლე ვენის მიდგომით).

კვლევის მიმდინარეობისას გამოიკვეთა, რომ ასობით პაციენტის კლინიკური შემთხვევიდან მხოლოდ ძალზედ მცირე ნაწილი აკმაყოფილებდა კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმებს. უმეტეს შემთხვევებში არ იყო განსაზღვრული CVP, ან არ იყო მითითებული გაზომვის მეთოდოლოგია. ბუნებრივია, CVP განსაზღვრული იყო მხოლოდ იმ კლინიკურ შემთხვევებში, როდესაც პაციენტებს აღენიშნებოდათ გულის მწვავე უკმარისობა (AHF) და მკურნალობა უტარდებოდათ ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში (კარდიო-რენული სინდრომის პირველი ტიპი). ასევე, ხშირად არ იყო საკმარისი ინფორმაცია ანამნეზის შესახებ, რაც არ იძლეოდა საშუალებას დიფერენცირება მომხდარიყო თირკმელების პირველად თუ მეორედ დაზიანებას შორის. გადაწყდა შექმნილიყო 2 ჯგუფი (მონაცემთა ბაზა), ერთი CVP-ს მონაცემებით (CVP group), რომელიც მოიცავდა კარდიო-რენული სინდრომის პირველი ტიპის კლინიკურ შემთხვევებს, ხოლო მეორე CVP-ს გარეშე (Non-CVP group), რომელიც მოიცავდა კარდიო-რენული სინდრომის მეორე ტიპის კლინიკურ შემთხვევებს. CVP group-ში ჩატარდა პილოტური კვლევა დიდი კვლევისთვის სტატისტიკური პარამეტრების განსაზღვრის და ინსტრუმენტების ტესტირების მიზნით ^{284 285}.

4. შედეგები

Non-CVP ჯგუფში (CRS II ტიპი) მონაწილეთა საერთო რაოდენობა იყო 44, საშუალო ასაკი - 67.8 (SD 13.1), და 64% იყო მამაკაცი. საშუალო eGFR იყო 60.8 ml/min/1.73m² (SD 19), საშუალო LVEF - 42.7 (SD 14) და საშუალო RVEDD - 34.5 (SD 6.2).

Descriptive Statistics								
	N	Range	Minimum	Maximum	Sum	Mean	Std. Deviation	Variance
eGFR	44	85.00	5.00	90.00	2673.00	60.7500	19.02401	361.913
LVEF	44	44.00	16.00	60.00	1880.00	42.7273	14.03544	196.994
HF	44	3.00	1.00	4.00	120.00	2.7273	.62370	.389
RVEDd	44	28.00	21.00	49.00	1516.00	34.4545	6.23738	38.905
Age	44	67.00	23.00	90.00	2981.00	67.7500	13.14344	172.750
Valid N (listwise)	44							

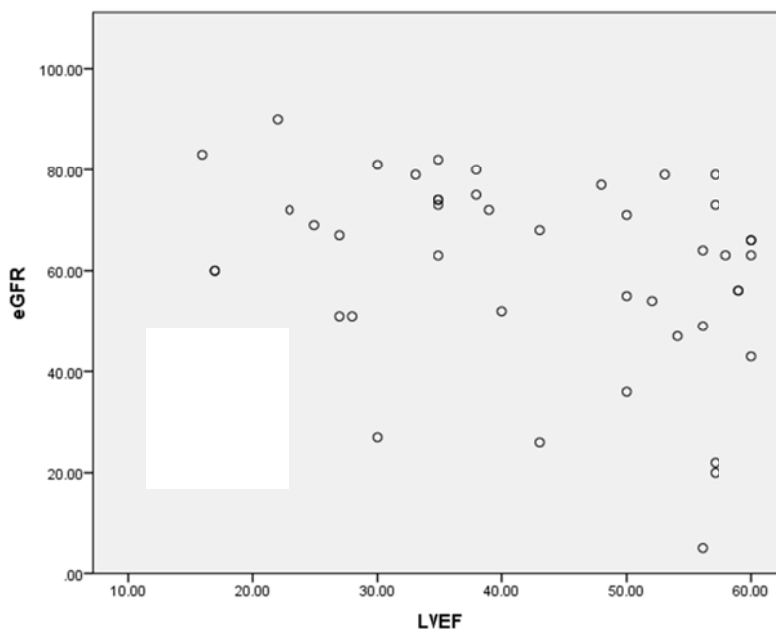
ცხრილი 5. Non-CVP ჯგუფის აღწერითი სტატისტიკა

LVEF-ს და eGFR-ს შორის ასოციაციის დადგენის მიზნით გამოყენებულ იქნა პირსონის კორელაციის ტესტი (Pearson correlation analysis)^{286 287}, რომელიც იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი, თუმცა უარყოფითი: -0.336 (Sig. 0.026).

Correlations			
		LVEF	eGFR
LVEF	Pearson Correlation	1	-.336*
	Sig. (2-tailed)		.026
	N	44	44
eGFR	Pearson Correlation	-.336*	1
	Sig. (2-tailed)	.026	
	N	44	44

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

ცხრილი 6. კორელაცია eGFR-ს და LVEF-ს შორის



გრაფიკი 1. eGFR-ს და LVEF-ს შორის კორელაციის ამსახველი წერტილოვანი დიაგრამა

რაც შეეხება კორელაციას გულის უკმარისობის NYHA-ს კლასს და eGFR-ს შორის, პირსონის კორელაციის ტესტით გამოვლინდა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი, უარყოფითი, საშუალო სიძლიერის კორელაცია: -0.349 (Sig. 0.020).

Correlations			
		eGFR	HF
eGF R	Pearson Correlation	1	-.349*
	Sig. (2-tailed)		.020
	N	44	44
HF	Pearson Correlation	-.349*	1
	Sig. (2-tailed)	.020	
	N	44	44

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

ცხრილი 7. კორელაცია eGFR-ს და HF-ს შორის

გამოვლინდა კორელაციის არარსებობა მარჯვენა პარკუჭის საბოლოო დიასტოლურ დიამეტრსა (RVEDD) და eGFR-ს შორის ($n=44, r = -0.093, p=0.548$).

Correlations			
		eGFR	RVEDd
eGFR	Pearson Correlation	1	-.093
	Sig. (2-tailed)		.548
	N	44	44
RVEDd	Pearson Correlation	-.093	1
	Sig. (2-tailed)	.548	
	N	44	44

ცხრილი 8. კორელაცია eGFR-ს და RVEDD-ს შორის

Non-CVP ჯგუფის (CRS II ტიპი) შექმნისას გამოვლინდა, რომ საკვლევ დროის მონაკვეთში გულის უკმარისობით ჰოსპიტალიზირებული პაციენტების 31.7%-ს აღენიშნებოდა თირკმელების ფუნქციის მეორადი გაუარესება (კარდიო-რენული სინდრომის მეორე ტიპი). აქედან, თირკმელების ქრონიკული დაავადების (CKD) კლასიფიკაციით, 59%-ს აღენიშნებოდა თირკმელების ფუნქციის მცირედი (GFR=60-89), 25%-ს ზომიერი (GFR=30-59), 13.7%-ს მძიმე (GFR=15-29) და 2.3%-ს ტერმინალური (GFR<15) დაქვეითება. CKD დიაგნოსტირებული იყო შემთხვევათა 11.4 %-ში.

CVP ჯგუფში (CRS I ტიპი) მონაწილეთა საერთო რაოდენობა იყო 11, საშუალო ასაკი - 65 (SD 12.5), და 63.6% იყო მამაკაცი. საშუალო eGFR იყო 43 ml/min/1.73m² (SD 10), საშუალო LVEF - 46 (SD 6) და საშუალო CVP - 10.4 mm Hg (SD 1.1).

Descriptive Statistics					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Age	11	45.00	86.00	64.9091	12.49363
LVEF	11	37.00	55.00	45.9091	6.00757
Cr	11	1.35	1.90	1.6045	.17096
eGFR	11	27.30	57.30	42.9455	10.04205
CVP	11	8.00	12.10	10.3545	1.13258
Valid N (listwise)	11				

ცხრილი 9. CVP ჯგუფის აღწერითი სტატისტიკა

აღნიშნულ ჯგუფში CVP-ს და eGFR-ს შორის ასოციაციის დადგენის მიზნით გამოყენებულ იქნა პირსონის კორელაციის ტესტი, რომლის მიხედვითაც კორელაცია იყო საშუალო სიძლიერის, თუმცა, მონაწილეთა მცირე რაოდენობის გამო, სტატისტიკურად არა-მნიშვნელოვანი: -0.48 (Sig. 0.14). LVEF-ს და eGFR-ს შორის გამოვლინდა უფრო სუსტი, თუმცა სტატისტიკურად ასევე არა-მნიშვნელოვანი კორელაცია: 0.12 (sig. 0.72). განისაზღვრა ჩართვის მოცულობა ფართომასშტაბიანი კვლევებისთვის: α (two-tailed) = 0.050 , β = 0.200 , r = -0.480 , N = $[(Z\alpha+Z\beta)/C]^2 + 3 = 32$.

Correlations			
		eGFR	CVP
eGF R	Pearson Correlation	1	-.475
	Sig. (2-tailed)		.139
	N	11	11
CVP	Pearson Correlation	-.475	1
	Sig. (2-tailed)	.139	
	N	11	11

ცხრილი 10. კორელაცია eGFR-ს და CVP-ს შორის

პაციენტების სამედიცინო ჩანაწერებზე მუშაობისას გამოიკვეთა საყურადღებო ტენდენცია, რომ როგორც მწვავე, ასევე ქრონიკული გულის უკმარისობის დროს თირკმელების ფუნქციის შეფასებისას ექიმები ეყრდნობოდნენ არა eGFR-ის, არამედ შრატის კრეატინინის მონაცემებს, რაც ნაკლებად იძლევა CKD-ის ადრეული და სრულყოფილი შეფასების შესაძლებლობას.

5. დასკვნა

1. დადასტურდა კვლევის ჰიპოთეზა იმ ნაწილში, რომ კარდიო-რენული სინდრომის მეორე ტიპით დაავადებულ პაციენტებში მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის შემცირება არ უკავშირდება თირკმელების ფუნქციის გაუარესებას (გამოხატული, როგორც $eGFR < 90$). კვლევის შედეგებმა აჩვენა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი უარყოფითი კორელაცია LVEF-ს და $eGFR$ -ს შორის ($n=44, r = -0.336, p=0.026$).
2. მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციისგან განსხვავებით, კარდიო-რენული სინდრომის მეორე ტიპით დაავადებულ პაციენტებში გამოვლინდა კავშირი NYHA-ს კლასიფიკაციით გულის უკმარისობის ფუნქციური კლასის მატებას და $eGFR$ -ის შემცირებას შორის ($n=44, r=-0.349, p=0.02$). აღნიშნული შედეგი კიდევ ერთხელ ხაზს უსვამს NYHA-ს კლასიფიკაციის სარგებლობას გულის უკმარისობის სიმძიმის შეფასების მხრივ და ასევე, თირკმელების ფუნქციის გაუარესების რისკის განსაზღვრის მიზნით.
3. პირსონის კორელაციის ტესტმა აჩვენა საშუალო დასწვრივი (უარყოფითი) კავშირი CVP-ს და $eGFR$ -ს შორის ($r=-0.48, p=0.13$) კარდიო-რენული სინდრომის პირველი ტიპის დროს, რაც განსაზღვრავს შერჩევის სასურველ მოცულობას სტატისტიკური ანალიზისათვის ამგვარი, მაგრამ უფრო ფართომასშტაბიანი კვლევებისთვის: α (two-tailed) = 0.050, $\beta = 0.200, r = -0.480, N = [(Z\alpha+Z\beta)/C]^2 + 3 = 32$.
4. კვლევამ გამოავლინა კორელაციის არარსებობა მარჯვენა პარკუჭის საბოლოო დიასტოლურ დიამეტრსა (RVEDD) და $eGFR$ -ს შორის ($n=44, r = -0.093, p=0.548$) კარდიო-რენული სინდრომის მეორე ტიპით დაავადებულ პაციენტებში.
5. საკვლევ დროის მონაკვეთში გულის ქრონიკული უკმარისობით ჰოსპიტალიზირებული პაციენტების 31.7%-ს აღენიშნებოდა თირკმელების ფუნქციის მეორადი გაუარესება (კარდიო-რენული სინდრომის მეორე ტიპი). აქედან, თირკმელების ქრონიკული დაავადების (CKD) კლასიფიკაციით, 59%-ს აღენიშნებოდა თირკმელების ფუნქციის მცირედი ($GFR=60-89$), 25%-ს

ზომიერი (GFR=30-59), 13.7%-ს მიიძე (GFR=15-29) და 2.3%-ს ტერმინალური (GFR<15) დაქვეითება. CKD დიაგნოსტირებული იყო შემთხვევათა 11.4 %-ში.

6. კარდიო-რენული სინდრომის ადრეული დიაგნოსტირებისთვის მიზანშეწონილია თირკმელების ფუნქციური მდგომარეობის შეფასება eGFR MDRD ფორმულის გამოყენებით. eGFR-ის განსაზღვრა შესაძლებლობას იძლევა ადრეულ სტადიაზე გამოვლინდეს თირკმელების დისფუნქცია და საჭიროების შემთხვევაში მოხდეს არსებულ მკურნალობაში კორექტივების შეტანა (ACE Inhibitors, ARBs, NSAID და სხვ.).

5. English summary

Some characteristics of interaction between heart and kidneys in Cardio-Renal Syndrome Type 1 and Type 2

A Dissertation Thesis Summary

Author: George Lobzhanidze

Tbilisi State University, Faculty of Medicine

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my deepest gratitude to my scientific advisor at the The University of Tromsø - The Arctic University of Norway (UiT), Professor Bjørn Straume, for his excellent guidance, and for helping me to develop my background in epidemiology and biostatistics.

I would like to thank Professor Toralf Hasvold, for his exceptional contribution in the cooperation between TSU and UiT within the framework of Doctoral Programme in Public Health: Norway Experience of Third Cycle Studies for Georgia.

Special thanks go to Professor Zurab Pagava, TSU Medical Faculty Dean Alexandre Tsiskaridze, Professor Dimitri Kordzaia, Associate Professor Nino Chikhladze and Associate Professor Nino Sharashidze, for their support, guidance and valuable advices during the PhD education process.

Last but not the least, I would like to thank my parents and my wife for supporting me and encouraging me with their best wishes.

OBJECTIVES

The primary aim of this PhD study has been to explore the association between Left Ventricle Ejection Fraction (LVEF), right heart failure, increased central venous pressure (CVP), and renal dysfunction manifested as reduced Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) in patients with Cardio-Renal Syndromes types 1 and 2. The hypothesis suggests that CVP, rather than LVEF correlates directly with reduced eGFR.

BACKGROUND

Deteriorated renal function in patients with acute or chronic heart failure represents an important clinical challenge of modern medicine. The prevalence of moderate to severe renal impairment (defined as a Glomerular Filtration Rate less than 60 mL/min per 1.73 m²) is approximately 30 to 60 percent in patients with Heart Failure (HF) ². Clinical importance of interactions between heart disease and kidney disease is illustrated by the following observations:

- Mortality is increased in patients with HF who have reduced GFR
- Patients with chronic kidney disease have an increased risk of both atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure, and cardiovascular disease is responsible for up to 50 percent of deaths in patients with renal failure
- Acute or chronic systemic disorders can cause both cardiac and renal dysfunctions.

The term Cardio-Renal syndrome has been brought into use in the last decade. Professor Claudio Ronco ^{§§§} et al, has defined five subtypes of Cardio-Renal Syndrome, which are distinguishable from each other by the clinical course, pathophysiology, diagnostic approaches and management tactics ⁷. CRS involves both - the acute and the chronic conditions which are characterized by the heart's primary, and primary renal injury:

- Type 1: Worsening renal function complicates Acute Decompensated Heart Failure (ADHF) and Acute Coronary Syndrome (ACS). Depending on the population, 27%-40%

^{§§§} Claudio Ronco, MD. Department of Nephrology, St. Bortolo Hospital, Vicenza, ITALY.

of patients hospitalized for ADHF develop Acute Kidney Injury (AKI). Consequently, CRS type 1 is often seen in the coronary care and intensive care units ^{11 12};

- Type 2: Chronic abnormalities in myocardial function leading to Chronic Kidney Disease (CKD). The “chronic abnormalities” may include many different heart conditions, such as chronic heart failure, congenital heart disease, atrial fibrillation, constrictive pericarditis and chronic coronary heart disease ¹⁵;
- Type 3: Acute renal failure leading to cardiac dysfunction, such as cardiac ischemic syndromes, congestive heart failure, or arrhythmia ¹⁶. Type 3 emerges less frequently than CRS type 1, but this may be due to the fact that it has been less thoroughly studied than type 1 ¹⁰;
- Type 4: Primary renal disease leading to cardiac dysfunction, such as ventricular hypertrophy, diastolic dysfunction, increased risk of adverse cardiovascular events ^{17 - 19};
- Type 5: Systemic illness leading to simultaneous heart and renal failure. This CRS subtype may cover many acute or chronic conditions in which combined heart and kidney dysfunction is observed (e.g. diabetes mellitus, sepsis, lupus, etc.) ²⁰.

When reno-parenchymal disease leads to cardiovascular complications, it's been recommended to name the latter condition as Reno-Cardiac Syndrome (CRS type 3 and type 4) ^{14 21}. CRS type 5 is also called a secondary CRS ^{20 22}.

The term - Cardio-Renal Cachexia Syndrome (CRCS) has been suggested when there are complex interrelations that involve transition from CRS to cachexia and from cachexia to CRS ²³.

CARDIO-RENAL SYNDROME

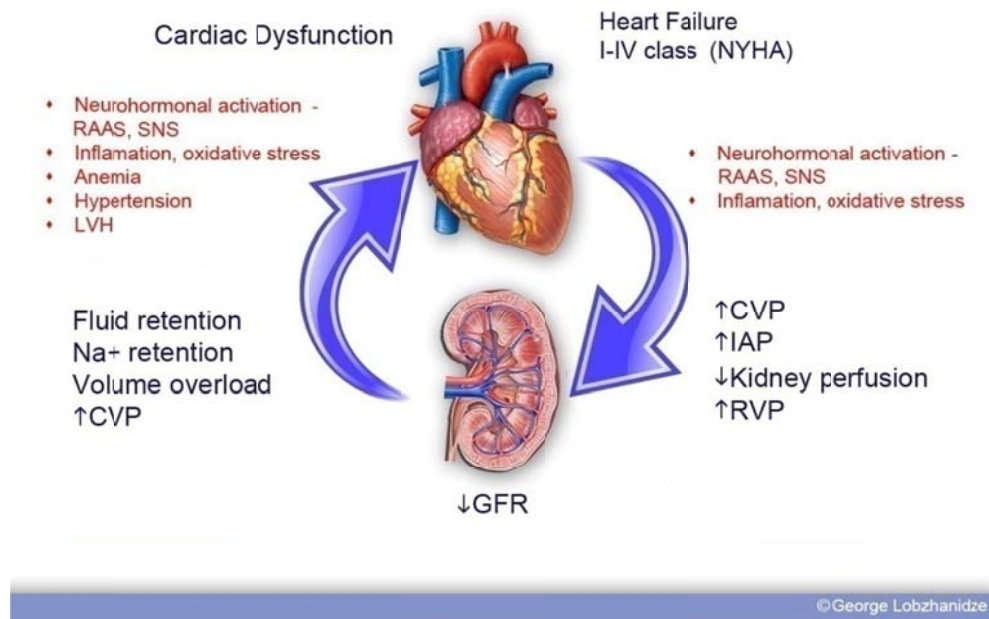


Fig.1. Bidirectional pathways of Cardio-Renal Syndrome

CVP=Central Venous Pressure; NYHA=New York Heart Association; RAAS= Renin-Angiotensin-Aldosterone System; SNS= Sympathetic Nervous System; CVP=Central Venous Pressure; IAP= Intra-Abdominal Pressure; RVP= Renal Venous Pressure; LVH=Left Ventricular Hypertrophy.

Mechanism of Renal Impairment

Pathophysiology of reduction in GFR in patients with HF is complex and includes several major factors: abnormalities in systolic and diastolic myocardial performance can lead to a number of hemodynamic derangements, including reduced stroke volume and cardiac output, arterial underfilling, elevated atrial pressures and venous congestion²⁴. These hemodynamic derangements trigger a variety of compensatory neurohormonal adaptations including activation of sympathetic nervous system, the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) and a range of adverse cellular processes (including oxidative injury and endothelial dysfunction) leading to apoptosis and renal fibrosis^{15 25-29}.

Novel biomarkers of acute cardiac and renal injury have become accessible for the last several years. These include Cystatin C, NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin),

KIM-1 (Kidney Injury Molecule 1), NAG (N-Acetyl- β -(D) Glucosaminidase), IL-18 (Interleukin-18), L-FABP (Liver-Fatty Acid Binding Protein), CI (Cataitic Iron) ³⁰. It is expected, that these biomarkers will facilitate making an earlier diagnosis of CRS, as well as identify the specific type of CRS ³¹. Unfortunately, these tests are not widely available yet.

CKD is common and is associated with increased mortality in HF ³². Though, it is not clear whether the effect of CKD on mortality varies by Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF). The mechanism of acute cardio-renal syndrome (type 1) is difficult to clarify also because of the complex and multifactorial comorbidities associated with acute heart failure syndrome ³³. Recent investigations suggest that management of patients with primary cardiac and secondary renal dysfunction based only on the low-flow theory does not lead to improved outcomes ^{34 35}. Both animal and human studies have shown that Intra-Abdominal and Central Venous Pressure (CVP) elevation, which also increases the renal venous pressure, lead to reduction of GFR ³⁶⁻⁴⁰. There is a growing evidence to support the roles for elevated renal venous pressure and Intra-Abdominal Pressure (IAP) in development of progressive renal dysfunction in patients with HF ^{39 41 42}. The study by Kevin Damman et al. has shown that CVP is associated with impaired renal function and independently related to all-cause mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease ⁴¹. The study by Heiko Uthofft et al. further supported the concept that CVP is an important haemodynamic factor for impaired renal function, especially in combination with decreased cardiac output ⁴².

The study by Ali Ahmed et al. has shown that CKD-associated mortality was higher in those with diastolic than systolic HF ⁴³. Diastolic HF or Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFPEF) is the most frequent form of HF ⁴⁴⁻⁴⁶ (the incidence of HFPEF is reported to include about 50% of the general heart failure population ⁴⁷). Coexistence of renal impairment in heart failure with preserved EF is reasonably common (especially in older females with hypertension and/or diabetes), but may be under-diagnosed ⁴⁸. The Cardio-Renal interactions potentially contributing to HFPEF are complex and include volume overload, due to inadequate renal handling of salt or fluid, renal hypertension, or oxidative stress and inflammatory processes ^{49 50}.

The above-mentioned evidence dissuading the role of reduced LVEF as the primary driver of renal impairment has prompted researchers to have a closer look into the role of right ventricle (RV) in the pathogenesis of CRS.

The role of right ventricle and CVP

Awareness about the role of right ventricle in health and disease traditionally has been lagging behind that of the left ventricle ⁵¹. Even though, right-sided (or right ventricular) heart failure (RSHF) usually occurs as a result of left-sided failure, RV function may be impaired in pulmonary hypertension (PH), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), congenital heart disease (CHD), connective tissue diseases, coronary artery disease and in patients with valvular heart disease. When left ventricular function is normal, the term - Isolated Right Ventricular Failure is used (IRVF) ⁵². Data about prevalence of kidney impairment in those patients is uncertain, as it still remains largely under-diagnosed.

Right ventricular dysfunction may play an important and possibly earlier role in the pathophysiology of impaired renal function ⁵³, but assessing RV function remains a challenge. At this time, there is no single commonly accepted and generally applicable index of RV function ⁵⁴. Due to the complex anatomy of right ventricular anatomy, only a few echocardiographic parameters are reliable. Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) is a validated parameter of global right ventricular function ⁵⁵. Right Ventricular End-Diastolic Diameter (RVEDD) is another parameter that can be used for assessment of Right Heart and volume overload, although not yet validated. CVP, which is an estimate of Right Atrial Pressure (RAP), can also help to diagnose RSHF, but it should always be considered in conjunction with other cardiovascular parameters, e.g. LVEF, as the right heart sided pressures should indirectly reflect left sided pressures, and the left sided filling pressure may be an indicator of left ventricular function ⁵⁶.

Frank L. Dini et al. studied relationship between RV dysfunction and CKD in outpatients with chronic systolic HF. The authors found that TAPSE and estimated GFR were significantly correlated ⁵³. The findings of the study support the concept that venous congestion from backward cardiac failure might be as important as forward failure in the pathophysiology of renal impairment in HF. Elevated renal venous pressure due to RSHF can decrease GFR by increasing interstitial and tubular hydrostatic pressures within the kidneys and by decreasing renal perfusion pressure and renal blood flow. Hypoxia, as well as local and systemic neurohormonal activation from elevated venous pressure may further compromise kidney function in these patients ^{57 58}.

However, despite the above-mentioned reports, the role of right sided heart failure in CRS is difficult to ascertain, because: (I) it is frequently combined with left sided heart failure with or without reduced ejection fraction; and (II) renal dysfunction can also raise RAP by causing fluid retention, regardless of concomitant cardiac dysfunction ⁴¹.

Proper understanding of CRS mechanism is crucial, as therapies directed towards one organ system may have beneficial or unfavorable effects on the other. Additional high-quality studies are needed for appropriate evaluation of the role of RV and CVP in CRS.

METHODS

The research has been based on the hypothesis that CVP rather than LVEF correlates directly with the level of renal impairment manifested as reduced eGFR in patients with CRS. Confirming the hypothesis would provide sufficient risk prediction or early diagnosis of CRS, leading to improvement of its course and subsequently, influencing the long-term outcome.

The study was designed in a cross-sectional manner, involving inpatients with HF and reduced eGFR, who had undergone treatment at several hospitals in Georgia, between September 2015 and May 2016. The participants were selected according to the predetermined selection criteria, and necessary data had been extracted from the medical charts. Estimated Glomerular Filtration Rate was assessed with the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula, and CVP measurements had been performed with an electronic pressure transducer in spontaneously breathing non-ventilated patients. Central vein access was established through the subclavian or internal jugular veins. Mean CVP was recorded for each patient, measured in mmHg.

Participants - Study Population

The study included patients with various degrees of clinical manifestations of HF (NYHA class I – IV, with preserved and reduced EF) and reduced GFR. List of criteria that would exclude a subject from the study included the following:

- Independent risk factors for renal impairment (e.g. diabetes, sepsis).

- Primary nephropathy or secondary nephropathy due to diseases other than HF.

Presence of hypertension and other risk factors, co-morbidities, and the current and/or past conservative or surgical treatments have also been taken into account.

eGFR (MDRD formula) has been defined as an Outcome Variable, while sex, age, LV EF %, HF level (NYHA class 1 - 4), RVEDD, CVP and Arterial hypertension (According to JNC VIII classification) comprised the Predictor Variables. LVEF had been treated as a potential confounding factor for CVP and eGFR.

Sample size and statistical Plan

In the process of data collection, the doctors had to look at medical records of hundreds of patients with heart failure. Many of them did not meet the criteria for inclusion due to lack of necessary information in the charts. As CVP has been recorded only in acute cases (CRS type I), decision was made to set up two different groups (data sets) - CVP (CRS Type 1) and non-CVP (CRS Type 2). Non-CVP group included 44 participants, while the CVP group included only 11, which was only sufficient to perform a pilot study.

IBM SPSS Statistics version 22 has been used to obtain the standard descriptive statistics, summary statistics and statistical tests for outcome variable.

Ethical considerations

The study is of observational-analytical (non-experimental) type and is based on a retrospective chart review. Confidentiality of patients' personal information has been an ethical issue to address. The study was approved by the ethics committees at the Medical Centers and the data extraction had been performed by the treating physicians only. The patients' personal identifiers were concealed and an anonymized datasets used (unique code had been given to each patient, which was kept secure under the control of hospital staff). Results published in a way that no patients' identification is possible.

RESULTS

In non-CVP (CRS Type 2) group, total number of participants was 44, mean age was 67.8 (SD 13.1), and 64% were men. Mean eGFR was 60.8 ml/min/1.73m² (SD 19), Mean LVEF – 42.7 (SD 14) and Mean RVEDD – 34.5 (SD 6.2).

Descriptive Statistics								
	N	Range	Minimum	Maximum	Sum	Mean	Std. Deviation	Variance
eGFR	44	85.00	5.00	90.00	2673.00	60.7500	19.02401	361.913
LVEF	44	44.00	16.00	60.00	1880.00	42.7273	14.03544	196.994
HF	44	3.00	1.00	4.00	120.00	2.7273	.62370	.389
RVEDd	44	28.00	21.00	49.00	1516.00	34.4545	6.23738	38.905
Age	44	67.00	23.00	90.00	2981.00	67.7500	13.14344	172.750
Valid N (listwise)	44							

Fig.1. Descriptive statistics for non-CVP group

Pearson Correlation analysis was used to characterize association between LVEF and eGFR, which was found to be negative and statistically significant: -0.336 (Sig. 0.026).

Correlations			
		LVEF	eGFR
LVEF	Pearson Correlation	1	-.336*
	Sig. (2-tailed)		.026
	N	44	44
eGFR	Pearson Correlation	-.336*	1
	Sig. (2-tailed)	.026	
	N	44	44

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Fig.2. Correlation analysis between LVEF and eGFR

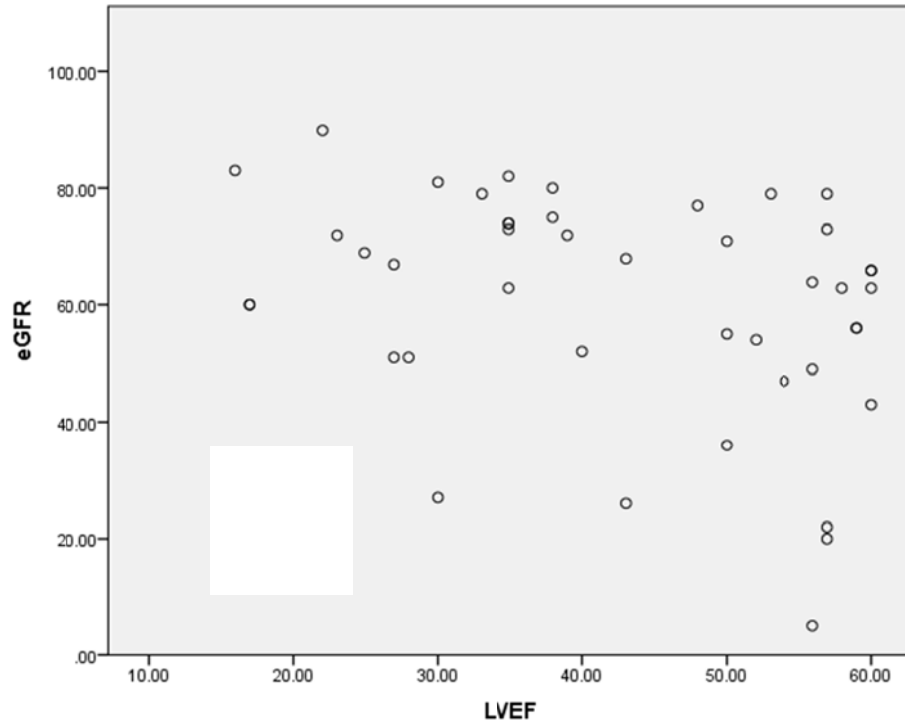


Fig.3. Correlation scatter plot of LVEF and eGFR

Statistically significant correlation was found between increase of the NYHA HF class and reduction of eGFR: -0.336 (Sig. 0.026).

Correlations			
		eGFR	HF
eGFR	Pearson Correlation	1	-.349*
	Sig. (2-tailed)		.020
	N	44	44
HF	Pearson Correlation	-.349*	1
	Sig. (2-tailed)	.020	
	N	44	44

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Fig.4. Correlation analysis between NYHA HF class and eGFR

There was no significant correlation between RVEDD and eGFR: n = 44, r = -0.093, p = 0.548.

When creating the non-CVP (CRS Type 2) dataset, we observed that percentage of patients hospitalized with diagnosis of HF and deteriorated renal function (CRS Type II) was 31.7%. According to the Renal Association CKD classification of stages, 59% of them had mildly (GFR = 60-89), 25% moderately (GFR = 30-59), 13.7% severely (GFR = 15-29) and 2.3% very severely (GFR <15) reduced kidney function. CKD had been diagnosed in 11.4% of CRS cases. We also observed that doctors mainly used serum creatinine level for evaluation of renal function both in acute and chronic cases of HF, which has apparently less value compared to eGFR MDRD formula in terms of early and precise assessment of deteriorated renal function.

In the CVP group (CRS Type 1), Pearson correlation test showed a descending (negative) correlation between CVP and eGFR, although not statistically significant due to the small number of participants (n = 11, r = -0.48, p = 0.13). There was a weak correlation between LVEF and eGFR, although not statistically significant: n = 11, r = 0.12, p = 0.72. Based on these results, sample size calculation was made for a larger study: α (two-tailed) = 0.050, β = 0.200, r = -0.480, $N = [(Z\alpha+Z\beta)/C]^2 + 3 = 32$.

Correlations			
		eGFR	CVP
eGF R	Pearson Correlation	1	-.475
	Sig. (2-tailed)		.139
	N	11	11
CVP	Pearson Correlation	-.475	1
	Sig. (2-tailed)	.139	
	N	11	11

Fig.5. Correlation analysis between CVP and eGFR

CONCLUSIONS

The study confirmed the hypothesis to the extent that reduction of LVEF is not correlated with deterioration of kidney function (manifested as eGFR<90) in patients with CRS Type 2. The results showed a statistically significant negative correlation between LVEF and eGFR (n = 44, r = -0,336, p = 0.026).

NYHA classification functional class, by contrast, was found to be correlated with reduced eGFR (n = 44, r = -0,349, p = 0.02) in patients with CRS Type 2. The results underline the usefulness of NYHA classification for assessment of HF severity and CKD risk prediction in patients with CRS.

Pearson correlation test showed a descending (negative) correlation between CVP and eGFR in patients with CRS Type 1, although not statistically significant due to the small number of participants (n = 11, r = -0.48, p = 0.13). The results can be used for the sample size calculation for a larger study: α (two-tailed) = 0.050, β = 0.200, r = -0.480, $N = [(Z\alpha+Z\beta)/C]^2 + 3 = 32$.

The study revealed no statistically significant correlation between RVEDD and eGFR (n = 44, r = -0,093, p = 0.548) in patients with CRS Type 2.

In the time period of the study, deteriorated renal function (CRS type II) was observed in 31.7% of patients hospitalized with diagnosis of chronic HF. According to the Renal Association CKD classification of stages, 59% of them had mildly (GFR = 60-89), 25% moderately (GFR = 30-59), 13.7% severely (GFR = 15-29) and 2.3% very severely (GFR <15) reduced kidney function. CKD had been diagnosed in 11.4% of CRS Type 2 cases.

For an early diagnosis of CRS, eGFR MDRD formula seems to be a useful tool for estimating kidney function. eGFR determination allows detection of reduced renal function in early stages thereby providing an opportunity for correction of existing treatments (ACE Inhibitors, ARBs, NSAID, etc.).

PUBLICATIONS

The work is based on following publications:

1. George Lobzhanidze (First Author). Ethical considerations in non-experimental studies - Georgian and Norwegian experience. PUBLIC HEALTH, ELSEVIER ****, 2016.
2. George Lobzhanidze (Sole Author). The role of right-sided heart failure in patients with Cardio-Renal Syndrome. TRANSLATIONAL AND CLINICAL MEDICINE - GEORGIAN MEDICAL JOURNAL, 2016.
3. George Lobzhanidze (Sole Author). Cardio-Renal Syndrome type 1: the role of Central Venous Pressure and Left Ventricle Ejection Fraction. International Journal of Sciences: Basic and Applied Research, 2016.
4. George Lobzhanidze (Sole Author). The Association among Left Ventricle Ejection Fraction and eGFR in patients with Cardio-Renal Syndrome Type 2. (article in review).

**** 5-Year Impact Factor: 1.746 © Journal Citation Reports 2016, published by Thomson Reuters

6. ბიბლიოგრაფია

1. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;**47**(10):1987-96.
2. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, et al. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;**44**(8):1587-92.
3. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;**102**(2):203-10.
4. Adams KF, Jr., Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *American heart journal* 2005;**149**(2):209-16.
5. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *Journal of cardiac failure* 2007;**13**(6):422-30.
6. Coresh J, Astor BC, Greene T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2003;**41**(1):1-12.
7. Chan EJ, Dellsperger KC. Cardiorenal Syndrome: The Clinical Cardiologists' Perspective. *Cardiorenal medicine* 2011;**1**(1):13-22.
8. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, 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. *Circulation* 2003;**108**(17):2154-69.

9. Ronco C. Cardio-Renal Syndromes: Introduction. *Seminars in nephrology* 2012;**32**(1):1-2.
10. Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;**52**(19):1527-39.
11. Bagshaw SM, Cruz DN, Aspromonte N, et al. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2010;**25**(5):1406-16.
12. Forman DE, Butler J, Wang Y, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;**43**(1):61-67.
13. Ismail Y, Kasmikha Z, Green HL, et al. Cardio-Renal Syndrome Type 1: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. *Seminars in nephrology*; **32**(1):18-25.
14. Cruz DN. Cardiorenal syndrome in critical care: the acute cardiorenal and renocardiac syndromes. *Advances in chronic kidney disease* 2013;**20**(1):56-66.
15. Jois P, Mebazaa A. Cardio-renal syndrome type 2: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Seminars in nephrology* 2012;**32**(1):26-30.
16. Chuasuwan A, Kellum JA. Cardio-renal syndrome type 3: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Seminars in nephrology* 2012;**32**(1):31-9.
17. Clementi A, Virzi GM, Goh CY, et al. Cardiorenal syndrome type 4: a review. *Cardiorenal medicine* 2013;**3**(1):63-70.
18. Virzì GM, Corradi V, Panagiotou A, et al. ADPKD: Prototype of Cardiorenal Syndrome Type 4. *International journal of nephrology* 2011;**2011**:12.
19. Pateinakis P, Papagianni A. Cardiorenal Syndrome Type 4—Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Kidney Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Management. *International journal of nephrology* 2011;**2011**.
20. Soni SS, Ronco C, Pophale R, et al. Cardio-renal syndrome type 5: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Seminars in nephrology* 2012;**32**(1):49-56.

21. Schrier RW. Cardiorenal versus renocardiac syndrome: is there a difference? *Nature clinical practice Nephrology* 2007;**3**(12):637.
22. Mehta RL, Rabb H, Shaw AD, et al. Cardiorenal syndrome type 5: clinical presentation, pathophysiology and management strategies from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contributions to nephrology* 2013;**182**:174-94.
23. Cicoira M, Anker SD, Ronco C. Cardio-renal cachexia syndromes (CRCS): pathophysiological foundations of a vicious pathological circle. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle* 2011;**2**(3):135-42.
24. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and Hemodynamics in Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 1999;**341**(8):577-85.
25. Logeart D, Tabet JY, Hittinger L, et al. Transient worsening of renal function during hospitalization for acute heart failure alters outcome. *International journal of cardiology* 2008;**127**(2):228-32.
26. Chinnaiyan KM, Alexander D, McCullough PA. Role of angiotensin II in the evolution of diastolic heart failure. *Journal of clinical hypertension* 2005;**7**(12):740-7.
27. Pastori S, Virzi GM, Brocca A, et al. Cardiorenal Syndrome Type 1: Activation of Dual Apoptotic Pathways. *Cardiorenal medicine* 2015;**5**(4):306-15.
28. Virzi GM, de Cal M, Day S, et al. Pro-Apoptotic Effects of Plasma from Patients with Cardiorenal Syndrome on Human Tubular Cells. *American journal of nephrology* 2015;**41**(6):474-84.
29. Pastori S, Virzi GM, Brocca A, et al. Cardiorenal syndrome type 1: a defective regulation of monocyte apoptosis induced by proinflammatory and proapoptotic factors. *Cardiorenal medicine* 2015;**5**(2):105-15.
30. Iyngkaran P, Schneider H, Devarajan P, et al. Cardio-renal syndrome: new perspective in diagnostics. *Seminars in nephrology* 2012;**32**(1):3-17.
31. McCullough PA, Ahmad A. Cardiorenal syndromes. *World journal of cardiology* 2011;**3**(1):1-9.

32. Ahmed A, Campbell RC. Epidemiology of Chronic Kidney Disease in Heart Failure. *Heart failure clinics* 2008;**4**(4):387-99.
33. Wencker D. Acute cardio-renal syndrome: Progression from congestive heart failure to congestive kidney failure. *Current heart failure reports* 2007;**4**(3):134-38.
34. Bock JS, Gottlieb SS. Cardiorenal syndrome: new perspectives. *Circulation* 2010;**121**(23):2592-600.
35. House AA, Haapio M, Lassus J, et al. Therapeutic Strategies for Heart Failure in Cardiorenal Syndromes. *American Journal of Kidney Diseases*; **56**(4):759-73.
36. Shamseddin MK, Parfrey PS. Mechanisms of the cardiorenal syndromes. *Nature reviews Nephrology* 2009;**5**(11):641-9.
37. Damman K, Navis G, Smilde TD, et al. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *European journal of heart failure* 2007;**9**(9):872-8.
38. Ronco C, Kaushik M, Valle R, et al. Diagnosis and Management of Fluid Overload in Heart Failure and Cardio-Renal Syndrome: The “5B” Approach. *Seminars in nephrology* 2012;**32**(1):129-41.
39. Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN, et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? *Journal of the American College of Cardiology* 2008;**51**(3):300-6.
40. Tang WH, Mullens W. Cardiorenal syndrome in decompensated heart failure. *Heart* 2010;**96**(4):255-60.
41. Damman K, van Deursen VM, Navis G, et al. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;**53**(7):582-8.
42. Uthoff H, Breidhardt T, Klima T, et al. Central venous pressure and impaired renal function in patients with acute heart failure. *European journal of heart failure* 2011;**13**(4):432-9.

43. Ahmed A, Rich MW, Sanders PW, et al. Chronic Kidney Disease Associated Mortality in Diastolic Versus Systolic Heart Failure: A Propensity Matched Study†. *The American journal of cardiology* 2007;**99**(3):393-98.
44. Kitzman DW, Upadhyya B. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction A Heterogenous Disorder With Multifactorial Pathophysiology*. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;**63**(5):457-59.
45. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine* 2006;**355**(3):251-59.
46. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *European heart journal* 2011;**32**(6):670-9.
47. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;**50**(8):768-77.
48. Lazzeri C, Valente S, Tarquini R, et al. Cardiorenal syndrome caused by heart failure with preserved ejection fraction. *International journal of nephrology* 2011;**2011**:634903.
49. Pecoits-Filho R, Bucharles S, Barberato SH. Diastolic heart failure in dialysis patients: mechanisms, diagnostic approach, and treatment. *Seminars in dialysis* 2012;**25**(1):35-41.
50. Rusinaru D, Buiciuc O, Houpe D, et al. Renal function and long-term survival after hospital discharge in heart failure with preserved ejection fraction. *International journal of cardiology* 2011;**147**(2):278-82.
51. Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, et al. Right Ventricular Function and Failure: Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Cellular and Molecular Mechanisms of Right Heart Failure. *Circulation* 2006;**114**(17):1883-91.
52. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, et al. Right Ventricular Function in Cardiovascular Disease, Part II: Pathophysiology, Clinical Importance, and Management of Right Ventricular Failure. *Circulation* 2008;**117**(13):1717-31.

53. Dini FL, Demmer RT, Simioniuc A, et al. Right ventricular dysfunction is associated with chronic kidney disease and predicts survival in patients with chronic systolic heart failure. *European journal of heart failure* 2012;**14**(3):287-94.
 54. Greyson CR. Evaluation of right ventricular function. *Current cardiology reports* 2011;**13**(3):194-202.
 55. Schmid E, Hilberath JN, Blumenstock G, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) predicts poor outcome in patients undergoing acute pulmonary embolectomy. *Heart Lung Vessel* 2015;**7**(2):151-8.
 56. Reems MM, Aumann M. Central venous pressure: principles, measurement, and interpretation. *Compend Contin Educ Vet* 2012;**34**(1):E1.
 57. Ganda A, Onat D, Demmer RT, et al. Venous Congestion and Endothelial Cell Activation in Acute Decompensated Heart Failure. *Current heart failure reports* 2010;**7**(2).
 58. Damman K, Kalra PR, Hillege H. Pathophysiological mechanisms contributing to renal dysfunction in chronic heart failure. *Journal of renal care* 2010;**36 Suppl 1**:18-26.
-
59. Evans, Frank. Cardio-Renal Connections in Heart Failure and Cardiovascular Disease. NHLBI Working Group. Retrieved 22 November 2013.
 60. Miet Schetz. Cardiorenal syndrome. *F1000 Med Rep.* 2009; 1: 78. Published online 2009 Oct 14. doi: 10.3410/M1-78. PMID: PMC2948328.
 61. Wong P. How to write research proposal. International network on Personal meaning. Available at www.meaning.ca/archives Accessed June 18, 2008.
 62. Fathalla MF, Fathalla MM. A practical guide for health researchers. WHO Regional Publications, Eastern Mediterranean. Series 30. In: WHO 2004.
 63. Asya Al-Riyami. How to prepare a Research Proposal. *Oman Med J.* 2008 Apr; 23(2): 66–69. PMID: PMC3282423

-
64. Charles A Herzog; Richard W Asinger; Alan K Berger; David M Charytan; Javier Díez; Robert G Hart; Kai-Uwe Eckardt; Bertram L Kasiske; Peter A McCullough; Rod S Passman; Stephanie S DeLoach; Patrick H Pun; Eberhard Ritz. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease. A Clinical Update From Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2011;80(6):572-586.
65. McAlister, F. A.; Ezekowitz, M (2004). "Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study". *Circulation* 109 (8): 1004–1009. doi:10.1161/01.cir.0000116764.53225.a9.
66. National Institutes of Health. "National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney disease". Annual Data Report. Retrieved 22 November 2013.
67. Braam, Branko; Joles, Jaap A.; Danishwar, Amir H.; Gaillard, Carlo A. (19 November 2013). "Cardiorenal syndrome—current understanding and future perspectives". *Nature Reviews Nephrology* 10 (1): 48–55. doi:10.1038/nrneph.2013.250. Retrieved 9 February 2015.
68. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B (January 2005). "The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'". *Eur. Heart J.* 26 (1): 11–17. doi:10.1093/eurheartj/ehi020. PMID 15615794.
69. Tang, W. H. W.; W. Mullens (2010). "Cardiorenal syndrome in decompensated heart failure". *Heart* 96 (4): 255–260. doi:10.1136/hrt.2009.166256.
70. George L Bakris, John P Forman. Secondary factors and progression of chronic kidney disease. <http://www.uptodate.com/contents/secondary-factors-and-progression-of-chronic-kidney-disease>.
71. Peter P Liu. Cardiorenal syndrome in heart failure: A cardiologist's perspective. *Can J Cardiol.* 2008 Jul; 24(Suppl B): 25B–29B. PMID: PMC2794438.
72. MICHAEL F. CARROLL, JONATHAN L. TEMTE. Proteinuria in Adults: A Diagnostic Approach. *Am Fam Physician.* 2000 Sep 15;62(6):1333-1340.

-
73. Klahr S, Morrissey J. Obstructive nephropathy and renal fibrosis: The role of bone morphogenic protein-7 and hepatocyte growth factor. *Kidney Int Suppl.* 2003 Nov;(87):S105-12.
74. Chevalier RL, Forbes MS, Thornhill BA. Ureteral obstruction as a model of renal interstitial fibrosis and obstructive nephropathy. *Kidney Int.* 2009 Jun;75(11):1145-52. doi: 10.1038/ki.2009.86. Epub 2009 Apr 1.
75. Mohammad Sarraf, Amirali Masoumi, Robert W. Schrier. Cardiorenal Syndrome in Acute Decompensated Heart Failure. *CJASN* December 2009 vol. 4 no. 12 2013-2026. doi: 10.2215/CJN.03150509.
76. Marco Metra, Gad Cotter, Mihai Gheorghiade, Livio Dei Cas, Adriaan A. Voors. The Role of the Kidney in Heart Failure. *Eur Heart J.* 2012;33(17):2135-2142.
77. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:955–962.
78. Akhter MW, Aronson D, Bitar F, Khan S, Singh H, Singh RP, Burger AJ, Elkayam U. Effect of elevated admission serum creatinine and its worsening on outcome in hospitalized patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2004;94:957–960.
79. Blair JE, Pang PS, Schrier RW, Metra M, Traver B, Cook T, Campia U, Ambrosy A, Burnett JC Jr., Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Konstam MA, Gheorghiade M; EVEREST Investigators. 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. *Eur Heart J.* In press. doi:10.1093/eurheartj/ehr238.
80. Shlipak MG, Smith GL, Rathore SS, Massie BM, Krumholz HM: Renal function, digoxin therapy, and heart failure outcomes: Evidence from the digoxin intervention group trial. *J Am Soc Nephrol* 15: 2195–2203, 2004.
81. Schrier RW. Role of diminished renal function in cardiovascular mortality: marker or pathogenetic factor? *J Am Coll Cardiol* 47: 1–8, 2006

-
82. Goldsmith SR. Treatment options for hyponatremia in heart failure. *Congest Heart Fail*. 2010 Jul;16 Suppl 1:S15-8. doi: 10.1111/j.1751-7133.2010.00164.x.
83. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE, Incidence and prevalence of hyponatremia, *Am J Med*, 2006;119(Suppl. 1):S30–S35.
84. Soupart A, Gross P, Legros JJ, et al., Successful long-term treatment of hyponatremia in syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion with satavaptan (SR121463B), an orally active nonpeptide vasopressin V2-receptor antagonist, *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006;1(6):1154–60.
85. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, et al., Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry, *Eur Heart J*, 2007;28(8):980–88.
86. Suruchi Aditya and Aditya Rattan. Vaptans: A new option in the management of hyponatremia. *Int J Appl Basic Med Res*. 2012 Jul-Dec; 2(2): 77–83. doi: 10.4103/2229-516X.106347. PMID: PMC3678699.
87. Robertson GL. Vaptans for the treatment of hyponatremia. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Mar;7(3):151-61. doi: 10.1038/nrendo.2010.229. Epub 2011 Feb 1.
88. Raebel MA. Hyperkalemia associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Cardiovasc Ther*. 2012 Jun;30(3):e156-66. doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00258.x. Epub 2011 Jan 26.
89. Biff F. Palmer, M.D. Managing Hyperkalemia Caused by Inhibitors of the Renin–Angiotensin–Aldosterone System. *N Engl J Med* 2004; 351:585-592 August 5, 2004 DOI: 10.1056/NEJMra035279.
90. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325:303.

-
91. Ahmed A, Centor RM, Weaver MT, Perry GJ. A propensity score analysis of the impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors on long-term survival of older adults with heart failure and perceived contraindications. *Am Heart J* 2005; 149:737.
 92. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1529.
 93. Cleland JG, Carubelli V, Castiello T, Yassin A, Pellicori P, Antony R. Renal dysfunction in acute and chronic heart failure: prevalence, incidence and prognosis. *Heart Fail Rev*. 2012 Mar;17(2):133-49. doi: 10.1007/s10741-012-9306-2.
 94. Finlay A. McAlister, Justin Ezekowitz, Marcello Tonelli, Paul W. Armstrong. Renal Insufficiency and Heart Failure. Prognostic and Therapeutic Implications From a Prospective Cohort Study. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000116764.53225.A9>.
 95. Kevin Damman, Mattia A.E. Valente, Adriaan A. Voors, Christopher M. O'Connor, Dirk J. van Veldhuisen, Hans L. Hillege. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs386> 455-469 First published online: 27 October 2013.
 96. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, et al. Elevated C-reactive protein level and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102:1000–6.
 97. Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Navarro-Antolin J, et al. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest*. 1998;101:2711–19.
 98. James KB, Troughton RW, Feldschuh J, et al. Blood volume and brain natriuretic peptide in congestive heart failure: a pilot study. *Am Heart J* 2005;150:984.

-
99. Ezekowitz JA, McDonald MA. Management of comorbidity in chronic heart failure. In: Greenberg BH, Barnard DD, Narayan SM, Teerlink JR, eds. Management of Heart Failure. Chichester, Wiley-Blackwell; 2010; 137-156.
100. Pascual-Figal DA, Bonaque JC, Redondo B, et al. Red blood cell distribution width predicts long-term outcome regardless of anaemia status in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2009;11:840-846 .
101. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Iaina A, Sheps D, Keren G, Schwartz D. Erythropoietin in heart failure. *Semin Nephrol.* 2005 Nov;25(6):397-403. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2005.05.009.
102. Jackevicius CA, Fan CS, Warner A. Clinical outcomes of erythropoietin use in heart failure patients with anemia of chronic kidney disease. *J Card Fail.* 2014 May;20(5):327-33. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.02.001.
103. Stamos TD, Silver MA. Management of anemia in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2010;25:148-154.
104. McDonagh T1, Macdougall IC. Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral? *Eur J Heart Fail.* 2015 Mar;17(3):248-62. doi: 10.1002/ejhf.236. Epub 2015 Jan 30.
105. Anand IS. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:501-511.
106. W. Frank Peacock, Karina M. Soto. Current Technique of Fluid Status Assessment. *Congest Heart Fail.* 2010;16(4)(suppl 1):S45-S51.
107. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, et al. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA* 2005;294: 1625-33.
108. Yancy C, Abraham WT. Noninvasive hemodynamic monitoring in heart failure: utilization of impedance cardiography. *Congest Heart Fail* 2003;9:241-50.

-
109. Yu CM, Wang L, Chau E, et al. Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure: correlation with fluid status and feasibility of early warning preceding hospitalization. *Circulation* 2005;112:841–8.
110. Kirbiš S, Gorenjak M, Sinkovič A. The role of urine neutrophil gelatinase--associated lipocalin (NGAL) in acute heart failure in patients with ST--elevation myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015 Jun 13;15:49. doi: 10.1186/s12872-015-0054-9.
111. Palazzuoli A, Beltrami M, Pellegrini M, Nuti R. Natriuretic peptides and NGAL in heart failure: does a link exist? *Clin Chim Acta.* 2012 Nov 20;413(23-24):1832-8. doi: 10.1016/j.cca.2012.07.010. Epub 2012 Jul 20.
112. Faiez Zannad. What Is Measured by Cardiac Fibrosis Biomarkers and Imaging? *Circulation: Heart Failure.* 2014; 7: 239-242. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001156
113. Adams LA. Biomarkers of liver fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011 May;26(5):802-9. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06612.x.
114. Hillege HL, Girbes ARJ, de Kam PJ, Boomsma F, de Zeeuw D, Charlesworth A, Hampton JR, van Veldhuisen DJ. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000;102:203–210.
115. Chakko S, Woska D, Martinez H, et al. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med* 1991;90:353–9.
116. Braüse M, Deppe CE, Hollenbeck M, Ivens K, Schoebel FC, Grabensee B, Heering P. Kidney Congestive heart failure as an indication for continuous renal replacement therapy. *Int Suppl.* 1999 Nov;(72):S95-8.
117. Geoffrey M Fleming. Renal replacement therapy review Past, present and future. *Organogenesis.* 2011 Jan 1. doi: 10.4161/org.7.1.13997.

-
118. Goldstein SL, Somers MJG, Baum MA, Symons JM, Brophy PD, Blowey D, et al. Pediatric patients with multi-organ dysfunction syndrome receiving continuous renal replacement therapy. *Kidney International*. 2005;67:653–658.
119. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, et al. Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. The beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E.S.T. Kidney) investigators. *Int Care Med*. 2007;33:1563–1570.
120. Thomas A Golper, MD. Continuous renal replacement therapies: Overview. <http://www.uptodate.com/contents/continuous-renal-replacement-therapies-overview>.
121. Ronco C, Ricci Z, Bellomo R. Importance of increased ultrafiltration volume and impact on mortality: sepsis and cytokine story and the role of continuous venovenous haemofiltration. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2001;10:755–761.
122. Payen D, Mateo J, Cavaillon JM, Fraisse F, Floriot C, Vicaut E. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: A randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2009;37:803–810.
123. Silverberg D, Wexler D, Blum M, Schwartz D, Iaina A. The association between congestive heart failure and chronic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004 Mar;13(2):163-70.
124. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:681–689.
125. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005 Jun;67(6):2089-100.
126. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, Woodward M, Levey AS, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium Lower estimated glomerular filtration

-
- rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int* 2011. Jun;79(12):1331-1340 10.1038/ki.2010.550.
127. Hillege H.L. Nitsch D. Pfeffer M.A. et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure *Circulation* 2006 113 671 678.
128. Rajashekar A, Perazella MA, Crowley S. Systemic diseases with renal manifestations. *Prim Care*. 2008 Jun;35(2):297-328, vi-vii. doi: 10.1016/j.pop.2008.01.006.
129. Shadwan Alsafwah, Stephen P. LaGuardia, Maximiliano Arroyo, Brian K. Dockery, Syamal K. Bhattacharya, Robert A. Ahokas, Kevin P. Newman. Congestive Heart Failure is a Systemic Illness: A Role for Minerals and Micronutrients. *Clin Med Res*. 2007 Dec; 5(4): 238–243. doi: 10.3121/cmr.2007.737. PMID: PMC2275753.
130. Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, Saotome T, May C, Bellomo R. Pathophysiology of septic acute kidney injury: What do we really know? *Crit. Care Med*. 2008;36:S198–203.
131. Joshi S, Viljoen A. Renal biomarkers for the prediction of cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol*. 2015 Jul;30(4):454-60. doi: 10.1097/HCO.000000000000177.
132. MAHBOOB RAHMAN, FARIHA SHAD, MICHAEL C. SMITH. Acute Kidney Injury: A Guide to Diagnosis and Management *Am Fam Physician*. 2012 Oct 1;86(7):631-639.
133. Vasan RS: Biomarkers of cardiovascular disease: Molecular basis and practical considerations. *Circulation* 113 : 2335 –2362, 2006.
134. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, Borregaard N (May 1993). "Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase". *J. Biol. Chem*. 268 (14): 10425–32. PMID 7683678.
135. Bennett M, Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Grenier F, Workman R, Syed H, Ali S, Barasch J, Devarajan P (May 2008). "Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study". *Clin J Am Soc Nephrol* 3 (3): 665–73. doi:10.2215/CJN.04010907. PMID 18337554.

-
136. Anthony E Steimle. Clinical Evidence Review: Best Practice Heart Failure. Perm J. 2007 Spring; 11(2): 55–64. Published online Spring 2007. PMID: PMC3057739.
137. Willibald Hochholzer, David A. Morrow, MPH, Robert P. Giugliano, Novel biomarkers in cardiovascular disease: Update 2010. AHJ Volume 160, Issue 4, Pages 583–594. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2010.06.010>.
138. Gheorghiade M, Filippatos G, De Luca L, Burnett J. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment. *Am. J. Med.* 119, S3–S10 (2006).
139. Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 56, 1527–1534 (2010).
140. Ahmed A, Husain A, Love TE *et al.* Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods. *Eur. Heart J.* 27, 1431–1439 (2006).
141. Dec GW. Management of acute decompensated heart failure. *Curr Probl Cardiol* 2007; 32(6): 321–366.
142. Francis G. Acute decompensated heart failure: the cardiorenal syndrome. *Clev Clin J Med* 2006; 73(Suppl 2): S8–S13.
143. Heywood T, Fonarow G, Costanzo MR, et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE data base. *J Card Fail* 2007; 13: 422–430.
144. Dries DL, Exner DV, Domaski MJ, et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 681–689.
145. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM et al. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *Eur. Heart J.* 28, 980–988 (2007).

-
146. Goldberg A, Hammerman H, Petcherski S *et al.* Hyponatremia and long-term mortality in survivors of acute ST-elevation myocardial infarction. *Arch. Intern. Med.* 166, 781–786 (2006).
147. Goldsmith SR. Current treatments and novel pharmacologic treatments for hyponatremia in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 95, 14–23 (2005).
148. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr *et al.* Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 297, 1319–1331 (2007).
149. Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett JC Jr *et al.* Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA* 297, 1332–1343 (2007).
150. Johnson W, Omland T, Hall C *et al.* Neurohormonal activation rapidly decreases after intravenous therapy with diuretics and vasodilators for class IV heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 39, 1623–1629 (2002).
151. Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 56, 1527–1534 (2010).
152. Stevenson LW. Clinical use of inotropic therapy for heart failure: looking backward or forward? Part I: inotropic infusions during hospitalization. *Circulation* 108, 367–372 (2003).
153. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr *et al.* Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 287, 1541–1547 (2002).
154. Stevenson LW. Clinical use of inotropic therapy for heart failure: looking backward or forward? Part II: chronic inotropic therapy. *Circulation* 108, 492–497 (2003).
155. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC *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). *J. Am. Coll. Cardiol.* 46, 57–64 (2005).
156. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A *et al.* Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 51, 1268–1274 (2008).
157. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH *et al.* 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 53, e1–e90 (2009).
158. Kellum JA, Decker J. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit. Care Med.* 29, 1526–1531 (2001).
159. Wang DJ, Dowling TC, Meadows D *et al.* Nesiritide does not improve renal function in patients with chronic heart failure and worsening serum creatinine. *Circulation* 110, 1620–1625 (2004).
160. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF *et al.* Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N. Engl. J. Med.* 365, 32–43 (2011).
161. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS *et al.* Sodium nitroprusside for advanced low-output heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 52, 200–207 (2008).
162. Vallon V, Miracle C, Thomson S. Adenosine and kidney function: potential implications in patients with heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 10, 176–187 (2008).
163. Dittrich HC, Gupta DK, Hack TC, Dowling T, Callahan J, Thomson S. The effect of KW-3902, an adenosine A1 receptor antagonist, on renal function and renal plasma flow in ambulatory patients with heart failure and renal impairment. *J. Card. Fail.* 13, 609–617 (2007).
164. Givertz MM, Massie BM, Fields TK, Pearson LL, Dittrich HC. The effects of KW-3902, an adenosine A1-receptor antagonist, on diuresis and renal function in patients with acute

-
- decompensated heart failure and renal impairment or diuretic resistance. *J. Am. Coll. Cardiol.* 50, 1551–1560 (2007).
165. Voors AA, Dittrich HC, Massie BM *et al.* Effects of the adenosine A1 receptor antagonist rolofylline on renal function in patients with acute heart failure and renal dysfunction: results from PROTECT (Placebo-Controlled Randomized Study of the Selective Adenosine A1 Receptor Antagonist Rolofoylline for Patients Hospitalized with Acute Decompensated Heart Failure and Volume Overload to Assess Treatment Effect on Congestion and Renal Function). *J. Am. Coll. Cardiol.* 57, 1899–1907 (2011).
166. Bart BA. Treatment of congestion in congestive heart failure: ultrafiltration is the only rational initial treatment of volume overload in decompensated heart failure. *Circ. Heart Fail.* 2, 499–504 (2009).
167. Kazory A, Ross EA. Contemporary trends in the pharmacological and extracorporeal management of heart failure: a nephrologic perspective. *Circulation* 117, 975–983 (2008).
168. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT *et al.* Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 49, 675–683 (2007).
169. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, *et al.* 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). *Circulation.* 2008;118:e523–661.
170. National Collaborating Centre for Acute and Chronic Conditions. Chronic heart failure: management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care (NICE clinical guideline 108). Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13099/50517/50517.pdf>. Accessed March 11, 2013.

-
171. Arend Mosterd, Arno W Hoes. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007 Sep; 93(9): 1137–1146. doi: 10.1136/hrt.2003.025270. PMID: PMC1955040.
172. Konstam M, Dracup K, Baker D, et al. Heart failure: evaluation and care of patients with left ventricular systolic dysfunction. Clinical practice guideline No. 11 AHCPR publication No. 94-0612. Agency for Health Care Policy and Research, Rockville, MD 1994.
173. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2009;119:e391–479.
174. CHHABI SATPATHY, TRINATH K. MISHRA, RUBY SATPATHY, HEMANT K. SATPATHY, EUGENE BARONE. Diagnosis and Management of Diastolic Dysfunction and Heart Failure. *Am Fam Physician*. 2006 Mar 1;73(5):841-846.
175. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, et al. HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail*. 2010;16:e1–194.
176. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2012;33:1787–847.
177. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct 15;62(16):e147-239. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019. Epub 2013 Jun 5.

-
178. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:768–77.
179. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation.* 2007;115:1563–70.
180. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2009;119:e391–479.
181. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels, 9th edition. Boston, Mass: Little & Brown; 1994.
182. Clyde W. Yancy, Mariell Jessup, Biykem Bozkurt, Javed Butler, Donald E. Casey, Mark H. Drazner, Gregg C. Fonarow, Stephen A. Geraci, Tamara Horwich, James L. Januzzi, Maryl R. Johnson, Edward K. Kasper, Wayne C. Levy, Frederick A. Masoudi, Patrick E. McBride, John J.V. McMurray, Judith E. Mitchell, Pamela N. Peterson, Barbara Riegel, Flora Sam, Lynne W. Stevenson, W.H. Wilson Tang, Emily J. Tsai and Bruce L. Wilkoff. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Published: October 15, 2013. <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0b013e31829e8776>.
183. Djousse L, Driver JA, Gaziano JM. Relation between modifiable lifestyle factors and lifetime risk of heart failure. *JAMA.* 2009;302:394–400.
184. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, et al. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation.* 1981;64:1227–34.

-
185. Madsen BK, Hansen JF, Stokholm KH, et al. Chronic congestive heart failure: description and survival of 190 consecutive patients with a diagnosis of chronic congestive heart failure based on clinical signs and symptoms. *Eur Heart J*. 1994;15:303–10.
186. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1971 Dec 23;285(26):1441-6.
187. Syed S. Mahmood, Daniel Levy, Ramachandran S. Vasan, Thomas J. Wang. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective *Lancet*. 2014 Mar 15; 383(9921): 999–1008. Published online 2013 Sep 29. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61752-3. PMID: PMC4159698. NIHMSID: NIHMS588573.
188. PAUL R. MARANTZ, JONATHAN N. TOBIN, SYLVIA WASSERTHEIL-SMOLLER, RICHARD M. STEINGART, JOHN P. WEXLER, NANCY BUDNER, LLOYD LENSE, JOSEPH WACHSPRESS. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation* 77, No. 3, 607-612, 1988.
189. McKee PA, Castell WP, McNamara PM, Kannel WB: The natural history of congestive heart failure: the Framingham Study. *N Engl J Med* 285: 1441, 1971.
190. Karl Swedberg, John Cleland, Henry Dargie, Helmut Drexler, Ferenc Follath, Michel Komajda, Luigi Tavazzi, Otto A. Smiseth, Antonello Gavazzi, Axel Haverich, Arno Hoes, Tiny Jaarsma, Jerzy Korewicki, Samuel Lévy, Cecilia Linde, José-Luis Lopez-Sendon, Markku S. Nieminen, Luc Piérard, Willem J. Remme. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehi204> 1115-1140 First published online: 18 May 2005.
191. Kenneth Dickstein, Alain Cohen-Solal, Gerasimos Filippatos, John J.V. McMurray, Piotr Ponikowski, Philip Alexander Poole-Wilson, Anna Strömberg, Dirk J. van Veldhuisen, Dan Atar, Arno W. Hoes, Andre Keren, Alexandre Mebazaa, Markku Nieminen, Silvia Giuliana Priori, Karl Swedberg, , Alec Vahanian, John Camm, Raffaele De Caterina, Veronica Dean, Kenneth Dickstein, Gerasimos Filippatos, Christian Funck-Brentano, Irene Hellemans, Steen

Dalby Kristensen, Keith McGregor, Udo Sechtem, Sigmund Silber, Michal Tendera, Petr Widimsky, Jose Luis Zamorano, , Michal Tendera, Angelo Auricchio, Jeroen Bax, Michael Böhm, Ugo Corrà, Paolo della Bella, Perry M. Elliott, Ferenc Follath, Mihai Gheorghide, Yonathan Hasin, Anders Hernborg, Tiny Jaarsma, Michel Komajda, Ran Kornowski, Massimo Piepoli, Bernard Prendergast, Luigi Tavazzi, Jean-Luc Vachiery, Freek W. A. Verheugt, Jose Luis Zamorano, Faiez Zannad. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehn309> 2388-2442 First published online: 17 September 2008.

192. კლინიკური პრაქტიკის ეროვნული რეკომენდაცია (გაიდლაინი) „გულის ქრონიკული უკმარისობის დიაგნოსტიკა და მართვა“ მიღებულია კლინიკური პრაქტიკის ეროვნული რეკომენდაციების (გაიდლაინები) და დაავადებათა მართვის სახელმწიფო სტანდარტების (პროტოკოლები) შემუშავების, შეფასების და დანერგვის ეროვნული საბჭოს 2006 წლის 21 ნოემბრის №2 სხდომაზე და დამტკიცებულია საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის მინისტრის 2007 წლის 27 აგვისტოს № 266/ო ბრძანებით.
193. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J. Am. Coll. Cardiol.* 54, 1747–1762 (2009).
194. Bock JS, Gottlieb SS. Cardiorenal syndrome: new perspectives. *Circulation* 121, 2592–2600 (2010).
195. Badr KF, Murray JJ, Breyer MD, Takahashi K, Inagami T, Harris RC. Mesangial cell, glomerular and renal vascular responses to endothelin in the rat kidney. Elucidation of signal transduction pathways. *J. Clin. Invest.* 83, 336–342 (1989).
196. Levin ER. Endothelins. *N. Engl. J. Med.* 333, 356–363 (1995).

-
197. Marin-Grez M, Fleming JT, Steinhausen M. Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature* 324, 473–476 (1986).
198. Vallon V, Miracle C, Thomson S. Adenosine and kidney function: potential implications in patients with heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 10, 176–187 (2008).
199. Sarraf M, Masoumi A, Schrier RW. Cardiorenal syndrome in acute decompensated heart failure. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 4, 2013–2026 (2009).
200. Sarraf M, Masoumi A, Schrier RW. Cardiorenal syndrome in acute decompensated heart failure. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 4, 2013–2026 (2009).
201. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N. Engl. J. Med.* 339, 321–328 (1998).
202. Doron Aronson. Cardiorenal Syndrome in Acute Decompensated Heart Failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2012;10(2):177-189.
203. Viswanathan, Gautham; Scott Gilbert (2010). "The Cardiorenal Syndrome: Making the Connection". *International Journal of Nephrology* 2011: 1–10. doi:10.4061/2011/283137.
204. Parikh, Chirag R. Devarajan, Prasad. New biomarkers of acute kidney injury. *Critical Care Medicine*: April 2008 - Volume 36 - Issue 4 - pp S159-S165. doi: 10.1097/CCM.0b013e318168c652.
205. Christoph Thalhammer, Markus Aschwanden, Angela Odermatt, Ulrich A. Baumann, Stephan Imfeld, Deniz Bilecen, Stephan C. Marsch, Kurt A. Jaeger. Noninvasive Central Venous Pressure Measurement by Controlled Compression Sonography at the Forearm. *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 50, Issue 16, 16 October 2007, Pages 1584–1589. doi:10.1016/j.jacc.2007.07.022.
206. Ward KR, Tiba MH, Draucker GT, Proffitt EK, Barbee RW, Gunnerson KJ, Reynolds PS, Spiess BD. A novel noninvasive impedance-based technique for central venous

-
- pressure measurement. Shock. 2010 Mar;33(3):269-73. doi: 10.1097/SHK.0b013e3181ab9b9b.
207. Bloch KE, Krieger BP, Sackner MA. Noninvasive measurement of central venous pressure by neck inductive plethysmography. Chest. 1991 Aug;100(2):371-5. PMID: 1864108.
208. L. BISHOP, L. DOUGHERTY, A. BODENHAM, J. MANSI, P. CROWE, C. KIBBLER, M. SHANNON, J. TRELEAVEN. Guidelines on the insertion and management of central venous access devices in adults. INTERNATIONAL JOURNAL OF LABORATORY HEMATOLOGY. doi:10.1111/j.1751-553X.2007.00931.x.
209. Mehdi Skhiria, Sharon A. Hunta, André Y. Denaultb, François Haddada. Evidence-Based Management of Right Heart Failure: a Systematic Review of an Empiric Field. Rev Esp Cardiol. 2010;63:451-71 - Vol. 63 Num.04 DOI:10.1016/S1885-5857(10)70094-3.
210. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, et al ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol. 2008;52:e1-121.
211. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. Circulation 2008;117:1436-48.
212. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: Pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. Circulation 2008;117:1717-31.
213. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS (June 2006). "Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate". The New England Journal of Medicine 354 (23): 2473-83. doi:10.1056/NEJMra054415. PMID 16760447.

-
214. Fleming JS, Zivanovic MA, Blake GM, Burniston M, Cosgriff PS, British Nuclear Medicine Society (2004) Guidelines for the measurement of glomerular filtration rate using plasma sampling. *Nucl Med Commun* 25:759–769.
215. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002. Feb;39(2)(Suppl 1):S1-S266 10.1016/S0272-6386(02)70081-4.
216. Rossini Botev, Jean-Pierre Mallié, Jack F.M. Wetzels, Cécile Couchoud, Otto Schück. The Clinician and Estimation of Glomerular Filtration Rate by Creatinine-based Formulas: Current Limitations and Quo Vadis. March 2011, doi: 10.2215/CJN.09241010.
217. Jamie Traynor, Robert Mactier, Colin C Geddes, Jonathan G Fox. How to measure renal function in clinical practice. doi: 10.1136/bmj.38975.390370.7C. PMID: PMC1592388.
218. Mathew TH, Johnson DW, Jones GR (October 2007). "Chronic kidney disease and automatic reporting of estimated glomerular filtration rate: revised recommendations". *The Medical Journal of Australia* 187 (8): 459–63. PMID 17937643.
219. National Kidney Foundation (2002). "K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease". Retrieved 2008-06-29.
220. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A, Acute Kidney Injury Network Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11:R31. doi: 10.1186/cc5713.
221. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, Hostetter T, Levey AS, Panteghini M, Welch M, Eckfeldt JH, National Kidney Disease Education Program Laboratory Working Group Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem*. 2006;52:5–18. doi: 10.1373/clinchem.2005.0525144.

-
222. Barrantes F, Tian J, Vazquez R, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Acute kidney injury criteria predict outcomes of critically ill patients. *Crit Care Med.* 2008;36:1397–1403. doi: 10.1097/CCM.0b013e318168f8e0.
223. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS *et al.* Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 53, 589–596 (2009).
224. Doron Aronson. Cardiorenal Syndrome in Acute Decompensated Heart Failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2012;10(2):177-189.
225. Cowie MR, 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). *Eur. Heart J.* 27, 1216–1222 (2006).
226. Metra M, Nodari S, Parrinello G *et al.* Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: clinical implications and prognostic significance. *Eur. J. Heart Fail.* 10, 188–195 (2008).
227. Voors AA, Davison BA, Felker GM *et al.* Early drop in systolic blood pressure and worsening renal function in acute heart failure: renal results of Pre-RELAX-AHF. *Eur. J. Heart Fail.* 13, 961–967 (2011).
228. Aronson D, Burger AJ. The relationship between transient and persistent worsening renal function and mortality in patients with acute decompensated heart failure. *J. Card. Fail.* 16, 541–547 (2010).
229. Goldberg A, Hammerman H, Petcherski S *et al.* Inhospital and 1-year mortality of patients who develop worsening renal function following acute ST-elevation myocardial infarction. *Am. Heart J.* 150, 330–337 (2005).
230. Forman DE, Butler J, Wang Y *et al.* Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 43, 61–67 (2004).

-
231. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB *et al.* Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 47, 1987–1996 (2006). Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB *et al.* Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 47, 1987–1996 (2006).
232. Damman K, Jaarsma T, Voors AA, Navis G, Hillege HL, van Veldhuisen DJ. Both in- and out-hospital worsening of renal function predict outcome in patients with heart failure: results from the Coordinating Study Evaluating Outcome of Advising and Counseling in Heart Failure (COACH). *Eur. J. Heart Fail.* 11, 847–854 (2009).
233. Aronson D, Mittleman MA, Burger AJ. Elevated blood urea nitrogen level as a predictor of mortality in patients admitted for decompensated heart failure. *Am. J. Med.* 116, 466–473 (2004).
234. Aronson D, Hammerman H, Beyar R *et al.* Serum blood urea nitrogen and long-term mortality in acute ST-elevation myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 127, 380–385 (2008).
235. Kazory A. Emergence of blood urea nitrogen as a biomarker of neurohormonal activation in heart failure. *Am. J. Cardiol.* 106, 694–700 (2010).
236. Klein L, Massie BM, Leimberger JD *et al.* Admission or changes in renal function during hospitalization for worsening heart failure predict postdischarge survival: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF). *Circ. Heart Fail.* 1, 25–33 (2008).
237. Lassus JP, Nieminen MS, Peuhkurinen K *et al.* Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome. *Eur. Heart J.* 31(22), 2791–2798 (2010).
238. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int.* 2008;73:538–546. doi: 10.1038/sj.ki.5002743.
239. Beauchamp, T. L., & Childress, J. T. Principles of biomedical ethics (4th ed.). New York: Oxford University Press. (1994).

-
240. Enrique Regidor. The use of personal data from medical records and biological materials: ethical perspectives and the basis for legal restrictions in health research. *Social Science & Medicine* 59 (2004) 1975–1984.
241. Coughlin, S. S., & Beauchamp, T. L. (1992). Ethics, scientific validity, and the design of epidemiology studies. *Epidemiology*, 3, 343–347.
242. Biroš, M. H., Lewis, R. J., Olson, C. M., Runge, J. W., Cummins, R. O., & Fost, N. (1985). Informed consent in emergency research. Consensus statement from the Coalition Conference of Acute Resuscitation and Critical Care Researchers. *The Journal of the American Medicine Association*, 273, 1283–1287.
243. Capron, A. M. (1991). Protection of research subjects: Do special rules apply in epidemiology? *Journal of Clinical Epidemiology*, 44(Suppl I), 81S–89S.
244. Ingvar Johansson, Niels Lynøe. *Medicine & Philosophy, A Twenty-First Century Introduction*. Chapter 10, *Medical Research Ethics*.
245. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. (1979). *The Belmont report: Ethical and guidelines for the protection of human subjects of research*. Washington DC: Department of Health, Education and Welfare.
246. <https://siu.no/eng>.
247. Dal-Ré R, Rodríguez F, García-Losa M. Non-experimental studies and their review by ethical committees of clinical investigation. *Med Clin (Barc)*. 1999 May 15;112(17):677-8.
248. Crow G, Wiles R, Heath S, Charles V. Research ethics and data quality: The implications of informed consent. *International Journal of Social Research Methodology*. 2006;9:83–95.
249. Decree of the Ministry of Labor, Health and Social Affairs of Georgia #108/N: Regulations on processing the inpatient medical records in medical institutions. March 19, 2009.

-
250. Junod V, Elger B. Retrospective research: What are the ethical and legal requirements? Swiss Med Wkly. 2010 Jul 25;140:w13041. doi: 10.4414/smw.2010.13041.
251. Horner, J. S. (1998). Research, ethics and privacy: The limits of knowledge. Public Health, 112, 217–220.
252. Doyal, L. (1997). Informed consent in medical research: Journal should not publish research to which patients have not given fully informed consent—with three exceptions. British Medical Journal, 314, 1107–1111.
253. Decree of the Ministry of Labor, Health and Social Affairs of Georgia #276/N: National Bioethics Council regulations, December 25, 2000.
254. Decree of the Ministry of Labor, Health and Social Affairs of Georgia #128/N: Medical Ethics Committee regulations. October 2, 2000.
255. The Law of Georgia on Health Care.
256. The Law of Georgia on Patient Rights.
257. The Law of Georgia on Public Health.
258. The Law of Georgia on Medical Practice.
259. The Congress of Georgian Physicians, final session, May 6, 2003.
260. Council of Europe, Oviedo, 4.IV.1997.
261. Council of Europe, Strasbourg, 25.I.2005.
262. Council of Europe, Strasbourg, 18.III.1986.
263. Declaration of Helsinki. (1964). Recommendations guiding medical doctors in biomedical research involving human subjects. Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, The New England Journal of Medicine, 271, 473.
264. World Medical Association Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly,

-
- Helsinki, Finland, June 1964. Last amendment - 59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008.
265. World Medical Association - International Code of Medical Ethics. Adopted by the 3rd general assembly of the world medical association, London, England, October 1949.
266. Vancouver Community College Code of Ethics. Approved: October 26, 2000, Reviewed: November 2002.
267. Decree of the Ministry of Labor, Health and Social Affairs of Georgia, #276/N: National Bioethics Council regulations. October 2, 2000.
268. Decree of the Ministry of Labor, Health and Social Affairs of Georgia #128/N: Medical Ethics Committee regulations. October 2, 2000.
269. Nils Jørgen Langtvedt. Act on ethics and integrity in research. The Act relating to ethics and integrity in research (Research Ethics Act) entered into force on 1 July 2007. The Act establishes and confers a mandate and responsibilities on the National Committee for Medical and Health Research Ethics (NEM), the National Committee for Research Ethics in the Social Sciences and the Humanities (NESH) and the National Committee for Research Ethics in Science and Technology (NENT), as well as the National Commission for the Investigation of Research Misconduct (Investigation Commission). The Act also establishes and confers a mandate and responsibilities on the Regional Committees for Medical and Health Research Ethics (REK). Last updated: 18. February 2016.
270. Ludvigsson JF, Håberg SE, Knudsen GP, Lafolie P, Zoega H, Sarkkola C, von Kraemer S, Weiderpass E, Nørgaard M. Ethical aspects of registry-based research in the Nordic countries. *Clin Epidemiol.* 2015 Nov 23;7:491-508. doi: 10.2147/CLEP.S90589. eCollection 2015.
271. Nordic Trial Alliance [homepage on the Internet] Oslo, Norway: The Nordic Council of Ministers and NordForsk; 2015. [Accessed October 5, 2015]. Available from: <http://nta.nordforsk.org>.
272. Personal Data Act, 14 April 2000, No. 31.

-
273. Sigmund Simonsen, Magne Nylenna. Basic ethical, professional and legal principles of biomedical research. *SJWEH Suppl* 2006;(2):5-14.
274. Allison JJ, Wall TC, Spettell CM, Calhoun J, Fargason CA, Kobylinski RW, Farmer R, Kiefe C. The art and science of chart review. *Journal of Quality Improvement*. 2000;26(3):115-136.
275. Findley TW, Daum MC. Research in physical medicine and rehabilitation III: The chart review or how to use clinical data for exploratory retrospective studies. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1989;68(3):150-157.
276. Susan Dorr Goold, Mack Lipkin, Jr. The Doctor-Patient Relationship - Challenges, Opportunities, and Strategies. *J Gen Intern Med*. 1999 Jan; 14(Suppl 1): S26-S33. doi: 10.1046/j.1525-1497.1999.00267.x. PMID: PMC1496871.
277. Silverman HJ, Druml C, Lemaire F, Nelson R. The European Union Directive and the protection of incapacitated subjects in research: an ethical analysis. *Intensive Care Med*. 2004;30(9):1723-1729.
278. Steven J Steindel. International classification of diseases, 10th edition, clinical modification and procedure coding system: descriptive overview of the next generation HIPAA code sets. *J Am Med Inform Assoc*. 2010 May-Jun; 17(3): 274-282. doi: 10.1136/jamia.2009.001230. PMID: PMC2995704.
279. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006 Aug 15;145(4):247-54.
280. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
281. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, et al. Comparison of Risk Prediction Using the CKD-EPI Equation and the MDRD Study Equation for Estimated Glomerular Filtration Rate. *JAMA*. 2012;307(18):1941-1951. doi:10.1001/jama.2012.3954.

-
282. Masson I, Flamant M, Maillard N, Rule AD, Vrtovsnik F, Peraldi MN, Thibaudin L, Cavalier E, Vidal-Petiot E, Bonneau C, et al. MDRD versus CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2013 May 27;95(10):1211-7. doi: 10.1097/TP.0b013e318288caa6. PubMed PMID: 23511243.
283. Hougardy, JM; Delanaye, P; Le Moine, A; Nortier, J (2014). "Estimation of the glomerular filtration rate in 2014 by tests and equations: strengths and weaknesses." *Rev Med Brux.* (in French) 35 (4): 250–7. PMID 25675627.
284. Hertzog MA. Considerations in determining sample size for pilot studies. *Research in Nursing & Health*. 2008(31):180-91.
285. Hill R. What sample size is “enough” in internet survey research? *Interpersonal Computing and Technology: An Electronic Journal for the 21st Century*. 1998(6):3-4.
286. MM Mukaka. A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J*. 2012 Sep; 24(3): 69–71. PMID: PMC3576830.
287. Martina Udovičić, Ksenija Baždarić, Lidija Bilić-Zulle, Mladen Petrovečki. What we need to know when calculating the coefficient of correlation? *Biochemia Medica* 2007;17(1):10-5. <http://dx.doi.org/10.11613/BM.2007.002>.

დანართი 1. პაციენტის რეგისტრაციის ფორმა

დანართი 1

კვლევა: გულის და თირკმელების ურთიერთქმედების გარკვეული მანასიათებლები კარდიო-რენული სინდრომის პირველი და მეორე ტიპის დროს

საკონტაქტო ინფორმაცია: giorgi.lobzhanidze@gmail.com, +995

მოწონებულია ადგილობრივი ეთიკის კომისიის მიერ კი არა

ჩართვის კრიტერიუმები:

გულის უკმარისობა კი არა

კარდიო-რენული სინდრომის 1 და 2 ტიპი (პირველადი გულის, მეორადი თირკმელების უკმარისობა) კი არა

გამორიცხვის კრიტერიუმები (ინდივიდი ვერ მიიღებს მონაწილეობას კვლევაში, თუ აღინიშნება დადებითი პასუხი რომელიმე ქვემოთჩამოთვლულზე):

1. თირკმლის უკმარისობის დამოუკიდებელი რისკის ფაქტორები (დიაბეტი, სეფსისი) კი არა
2. პირველადი ან მეორადი ნეფროპათია გამოწვეული სხვა დაავადებებით გარდა გულის უკმარისობისა (პათოლოგიური შარდის საერთო ანალიზი) კი არა

სამედიცინო დაწესებულება _____

პაციენტის #: _____ (პაციენტის კოდი)

ჰოსპიტალიზაციის დრო (თვე, წელი) _____

პაციენტის ინფორმაცია (სამედიცინო ბარათებიდან ამოღებულ ინდა იქნას მხოლოდ მკურნალი ექიმების მიერ).

1. სქესი: მამრობითი მდედრობითი
2. ასაკი: _____
3. მარცხენა პარკუჭის EF%: _____
4. მარჯვენა პარკუჭი RVEDD _____
5. გულის უკმარისობის დონე (NYHA კლასი 1 - 4): _____
6. ცენტრალური ვენური წნევა CVP: _____
7. კრეატინინი _____
8. არტერიული ჰიპერტენზია (JNC VIII კლასიფიკაცია): _____
9. BNP _____

შევსების თარიღი _____ ექიმი _____

დანართი 2. Patient registration form

Attachment 1

Study: Some specific characteristics of interaction between cardiac and renal functions in patients with Type 1 and Type 2 Cardio-Renal Syndromes

Contact: giorgi.lobzhanidze@gmail.com, +995 -----

Approved by the local ethics committee: Yes No

Inclusion Criteria:

Heart Failure: Yes No

Cardio-Renal Syndrome Types 1 and 2 (primary heart, secondary renal failure): Yes No

The subject is excluded from the study if **any** of the following is present:

1. Independent risk factors for renal impairment (diabetes, sepsis, etc) Yes No
2. Nephropathy primary or secondary due to diseases other than Heart Failure (abnormal Urinalysis) Yes No

Hospital: _____

Patient #: _____ (unique code of the patient)

Period of hospitalization (month, year) _____

DATA (has to be extracted from charts by treating physicians only)

1. Sex: male female
2. Age: _____
3. LV EF % : _____
4. RV EDD _____
5. HF level (NYHA class 1 - 4): _____
6. CVP: _____
7. Creatinine _____
8. Arterial hypertension (According to JNC VIII classification): _____
9. BNP _____

Date: _____

Doctor: _____